acesso on-line
RECURSOS INTERATIVOS EXTRAS
EM PORTUGUÊS
studentconsult.com.br

BERNE & LEVY

FISIOLOGIA

Bruce M. Koeppen ❖ Bruce A. Stanton

TRADUÇÃO DA 6ª EDIÇÃO

MOSBY
ELSEVIER

BERNE & LEVY

FISIOLOGIA

6ª Edição
2ª Tiragem

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

BERNE & LEVY

FISIOLOGIA

6ª Edição
2ª Tiragem

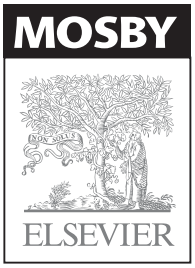
EDITORES

Bruce M. Koeppen, MD, PhD

Professor of Medicine and Cell Biology
Albert & Wilda Van Dusen Professor of Academic Medicine
Dean for Academic Affairs
Departments of Medicine and Cell Biology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut

Bruce A. Stanton, PhD

Professor and Director of the Lung Biology Center
Department of Physiology
Dartmouth Medical School
Hanover, New Hampshire



Do original: Berne and Levy Physiology, 6th edition
© 2008, 2004, 1998, 1993, 1988, 1983 por Mosby, um selo editorial Elsevier, Inc.
Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Mosby – um selo editorial Elsevier
ISBN: 978-0-323-04582-7

© 2009 Elsevier Editora Ltda.
Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.
Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.
ISBN 978-85-352-3057-4

Capa
Studio Creamcrakers Ltda.

Editoração Eletrônica
Rosane Guedes

Elsevier Editora Ltda.
Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, nº 111 – 16º andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, nº 753 – 8º andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40
sac@elsevier.com.br

Preencha a ficha de cadastro no final deste livro e receba gratuitamente informações sobre os lançamentos e promoções da Elsevier.
Consulte também nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

NOTA

O conhecimento médico está em permanente mudança. Os cuidados normais de segurança devem ser seguidos, mas, como as novas pesquisas e a experiência clínica ampliam nosso conhecimento, alterações no tratamento e terapia à base de fármacos podem ser necessárias ou apropriadas. Os leitores são aconselhados a checar informações mais atuais dos produtos, fornecidas pelos fabricantes de cada fármaco a ser administrado, para verificar a dose recomendada, o método e a duração da administração e as contra-indicações. É responsabilidade do médico, com base na experiência e contando com o conhecimento do paciente, determinar as dosagens e o melhor tratamento para cada um individualmente. Nem o editor nem o autor assumem qualquer responsabilidade por eventual dano ou perda a pessoas ou a propriedade originada por esta publicação.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

B446

Berne & Levy : Fisiologia / editores Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton ; [tradução Adriana Pitella Sudré...[et al.]. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2009.
il.

Tradução de: Berne & Levy physiology, 6th ed.
ISBN 978-85-352-3057-4

1. Fisiologia humana. 2. Fisiologia. I. Berne, Robert M., 1918-. II. Levy, Matthew N., 1922-. III. Koeppen, Bruce M. IV. Stanton, Bruce A. V. Título.

09-1940. CDD: 612
CDU: 612

27.04.09 28.04.09 012233

CÓPIA NÃO AUTORIZADA É CRIME
ABDR
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIREITOS REPROGRÁFICOS
RESPEITE O DIREITO AUTORAL

REVISÃO CIENTÍFICA E TRADUÇÃO

REVISÃO CIENTÍFICA

Charles Alfred Esberard (Caps. 1 a 36 e Índice)

Professor Emérito (Fisiologia) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
Professor Titular (Fisiologia) da Faculdade de Medicina de Petrópolis, RJ
Doutor, Livre-docente (Fisiologia) pela Uni-Rio

Doris Rosenthal (Caps. 41 a 43)

Professora Pesquisadora do Laboratório de Fisiologia Endócrina Doris Rosenthal, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisador do CNPq.
Médica e Doutora em Ciências pela UFRJ

Vânia Maria Corrêa da Costa (Caps. 37 a 40)

Professora Associada do Laboratório de Fisiologia Endócrina Doris Rosenthal, do IBCCF da UFRJ
Mestre e Doutora em Fisiologia pela UFRJ

TRADUÇÃO

Adriana Pittella Sudré (Caps. 3 e 43)

Professora Assistente da Disciplina de Parasitologia da Universidade Federal Fluminense (UFF)
Mestre em Patologia pela UFF

Aline Santana da Hora (Cap. 41 e 42)

Médica Veterinária pela Universidade do Estado de Santa Catarina (CAV - UDESC)
Mestre em Clínica Veterinária pela Universidade de São Paulo (FMVZ - USP)

Claudia Coana (Caps. 23, 25, 26, 31, 39 e 40)

Bacharel em Letras/Tradução pelo Centro Universitário Ibero-Americano (UNIBERO) - São Paulo

Danielle Corbett (Caps. 1 e 2)

MS em Biomolecular and Biomedical Sciences, University College Dublin, Ireland
Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Especialização em Biomedicina, Imunologia pela UFRJ e Genética pela USP

Diego Alfaro (Cap. 32)

Médico pela UFRJ
Pós-Graduação em Acupuntura pelo Instituto de Acupuntura do Rio de Janeiro

Edda Palmeiro (Caps. 4 a 11)

Médica pela UFRJ
Fellowship em Alergia e Imunologia pela Creighton University, Omaha, Nebraska, EUA

Isabela Aparicio (Caps. 15 e 16)

Doutoranda em Bioquímica pela University College Dublin, República da Irlanda
Mestre em Biofísica pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (UFRJ)
Bacharel em Genética pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Marcelo Cairrão Araujo Rodrigues (Caps. 20 a 22, 28)

Professor da Disciplina de Fisiologia Humana na Fundação Municipal de Educação e Cultura de Santa Fé do Sul - SP (FUNEC)
Mestre e Doutor em Psicobiologia (FFCLRP-USP), Visiting Research Fellow da University of Leeds, UK
Pós-Doutorado em Fisiologia (FMRP-USP)

Maria das Graças Fernandes Sales (Caps. 12 a 14)

Professora Assistente da Escola de Medicina Souza Marques, RJ
Doutora em Ciências Morfológicas pela UFRJ

Patrícia Dias Fernandes (Caps. 17, 27, 29, 30 e Índice)

Professora Associada do Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Óxido Nítrico do Instituto de Ciências Biomédicas (IVB), da UFRJ
Professora Associada de Farmacologia do Programa de Desenvolvimento de Fármacos do ICB da UFRJ
Pós-Doutora em Imunologia pelo Departamento de Imunologia da USP
Mestre e Doutora em Química Biológica pelo Departamento de Bioquímica Médica da UFRJ
Biomédica pela Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO)

Roberta Okamoto (Caps. 18, 19, 33 a 36)

Professora do Programa de Pós-Graduação da UNESP, Araçatuba
Professora da Disciplina de Fisiologia Humana das Faculdades Integradas de Santa Fé do Sul (FUNEC) e da UNITOLEDO, Araçatuba
Mestre e Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP

Sabine Wohlres Viana (Caps. 37 e 38)

Bióloga pelo Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora (CES/JF)
Mestre em Genética e Biotecnologia pela UFJF

Silvia Barbosa Learth Cunha (Cap. 24)

Médica Veterinária pela FMVZ-USP
Mestranda do Departamento da Patologia da FMVZ-USP

COLABORADORES

Kim E. Barrett, PhD

Professor of Medicine, School of Medicine and
Dean of Graduate Studies
University of California, San Diego
La Jolla, California
Seção VI: Fisiologia Gastrointestinal

Michelle M. Cloutier, MD

Professor
Department of Pediatrics
University of Connecticut School of Medicine
Farmington, Connecticut
e
Asthma Center
Connecticut Children's Medical Center
Hartford, Connecticut
Seção V: O Sistema Respiratório

Bruce M. Koeppen, MD, PhD

Professor of Medicine and Cell Biology
Albert & Wilda Van Dusen Professor of
Academic Medicine
Dean for Academic Affairs
Departments of Medicine and Cell Biology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Seção I: Fisiologia Celular
Seção VII: Sistema Renal

Eric J. Lang, MD, PhD

Assistant Professor
Department of Physiology and Neuroscience
New York University School of Medicine
New York, New York
Seção II: O Sistema Nervoso

Achilles J. Pappano, PhD

Professor
Department of Cell Biology
e
Professor
Calhoun Cardiology Center
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Seção IV: O Sistema Cardiovascular

Helen E. Raybould, PhD

Professor
Department of Anatomy, Physiology, and Cell Biology
University of California-Davis
School of Veterinary Medicine
Davis, California
Seção VI: Fisiologia Gastrointestinal

Kalman Rubinson, PhD

Associate Professor
Department of Physiology and Neuroscience
New York University School of Medicine
New York, New York
Seção II: O Sistema Nervoso

Bruce A. Stanton, PhD

Professor and Director of the Lung Biology Center
Department of Physiology
Dartmouth Medical School
Hanover, New Hampshire
Seção I: Fisiologia Celular
Seção VII: Sistema Renal

Roger S. Thrall, PhD

Professor of Medicine
Department of Immunology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
e
Director of Clinical Research
Department of Research
Hospital for Special Care
New Britain, Connecticut
Seção V: O Sistema Respiratório

James M. Watras, PhD

Associate Professor
Department of Cell Biology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Seção III: Músculo

Bruce A. White, PhD

Professor
Department of Cell Biology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Seção VIII: Os Sistemas Endócrino e Reprodutor

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Esta sexta edição de Fisiologia é dedicada a Robert M. Berne (in memoriam) e a Matthew N. Levy, os editores fundadores deste livro-texto de fisiologia. Sua excelência, como cientistas e professores, permitiu que incontáveis estudantes aprendessem e apreciassem o funcionamento normal do corpo humano. Estamos honrados em poder continuar a fazer este livro como recurso do aprendizado para todos os estudantes de fisiologia.

Bruce M. Koeppen, M.D., Ph.D.
Bruce A. Stanton, Ph.D.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

PREFÁCIO

Todos os que usaram este livro, no passado, vão perceber muitas alterações nesta sexta edição; as mais notáveis são o uso de ilustrações multicoloridas e a reorganização de muitas seções. Além disso, damos as boas-vindas a vários autores novos para esta nova edição e, com gratidão, cumprimentamos os Drs. Robert Berne, Saul Genuth, Howard Kutchai, Matthew Levy e William Willis por suas contribuições às edições anteriores. Damos as boas-vindas aos Drs. Kalman Rubinson e Eric Lang (sistema nervoso), ao Dr. Achilles Pappano (sistema cardiovascular), aos Drs. Kim Barrett e Helen Raybould (sistema gastrointestinal) e ao Dr. Bruce White (sistemas endócrino e reprodutivo). Por fim, estamos agradecidos ao Dr. James Watras (músculo) e aos Drs. Michelle Cloutier e Roger Thrall (sistema respiratório), por continuarem como membros da equipe para esta sexta edição.

Como ocorreu nas edições anteriores deste livro-texto, tentamos enfatizar os conceitos fundamentais e minimizar a compilação de fatos isolados. Cada capítulo foi alterado para fazer o texto tão lúcido, preciso e atualizado quanto possível. Incluímos informação clínica e molecular em todas as seções. Essa informação é destacada do texto principal e serve para dar o contexto clínico e novos *insights* para os fenômenos fisiológicos nos níveis celular e molecular. Esperamos que você veja isso como adição valiosa ao livro.

O corpo humano é formado por bilhões de células organizadas em tecidos (p. ex., músculo, epitélio e tecido nervoso) e em sistemas de órgãos (p. ex., nervoso, cardiovascular, respiratório, renal, gastrointestinal, endócrino e reprodutivo). Para que esses tecidos e sistemas de órgãos possam funcionar de modo adequado, e, assim, permitir que os humanos vivam e possam desempenhar suas atividades quotidianas, diversos requisitos precisam ser atendidos. O primeiro e mais importante é o de que as células do corpo devem sobreviver. Essa sobrevivência exige o fornecimento de adequado suprimento celular de energia, manutenção de *millieu* intracelular apropriado e defesa contra o hostil ambiente externo. Uma vez assegurada a sobrevivência celular, cada célula pode, então, desempenhar sua função designada ou especializada (p. ex., contração pelas células musculares esqueléticas). Por fim, o funcionamento das células, dos tecidos e dos órgãos deve ser coordenado e regulado. Todas essas funções são a essência da disciplina de fisiologia e serão apresentadas ao longo deste livro. O que se segue é uma breve introdução a esses conceitos gerais.

As células necessitam de suprimento constante de energia. Essa energia é derivada da hidrólise do **trifosfato de adenosina** (**ATP).** Se não for reposto, esse suprimento celular de ATP, na maioria das células, seria depletado em menos de 1 minuto. Assim, o ATP precisa ser continuamente ressintetizado. Por sua vez, isso requer o suprimento constante e uniforme de combustíveis celulares**.** Todavia, os combustíveis celulares (p. ex., glicose, ácidos graxos e ácidos cetônicos) estão presentes no sangue em concentrações que só podem manter o metabolismo celular por alguns minutos. Os níveis sanguíneos desses combustíveis celulares são mantidos pela ingestão de precursores (i. e., carboidratos, proteínas e gorduras). Ainda mais, esses combustíveis podem ser armazenados e, em seguida, mobilizados, quando não é possível a ingestão desses precursores. As formas de armazenamento desses precursores são os triglicerídeos (armazenados no tecido adiposo), o glicogênio (armazenado no fígado e no músculo esquelético) e a proteína. A manutenção de níveis adequados dos combustíveis celulares no sangue é processo complexo, do qual participam os seguintes tecidos, órgãos e sistemas de órgãos:

- *Fígado.* Converte os precursores em formas de armazenamento dos combustíveis (p. ex., glicose → glicogênio), quando é ingerido alimento, e converte essas formas de armazenamento em combustíveis celulares, durante o jejum (p. ex., glicogênio → glicose e aminoácidos).
- *Músculo esquelético.* Como o fígado, armazena os combustíveis (glicogênio e proteínas) e converte o glicogênio e a proteína em combustíveis (p. ex. glicose) ou em intermediários dos combustíveis (p. ex., proteína → aminoácidos), durante o jejum.
- *Trato gastrintestinal.* Digere e absorve os precursores dos combustíveis.
- *Tecido adiposo.* Armazena os combustíveis durante a alimentação (p, ex., ácidos graxos → triglicerídios) e liberam os combustíveis durante o jejum.
- *Sistema cardiovascular.* Transporta os combustíveis até as células e, de modo recíproco, para os locais de armazenamento dos combustíveis.
- *Sistema endócrino.* Mantém os níveis sanguíneos dos combustíveis celulares, ao controlar e a regular seu armazenamento e sua liberação do armazenamento (p. ex., insulina e glucagon).
- *Sistema nervoso.* Monitora os níveis de oxigênio e o conteúdo de nutrientes no sangue e, em resposta, modula os sistemas cardiovascular, pulmonar e endócrino, induzindo comportamentos de ingestão de alimentos e de água.

Além do metabolismo energético, as células do corpo devem manter ambiente intracelular relativamente constante, para sobreviver. Essa relativa constância intracelular inclui a captação dos combustíveis necessários para a produção de ATP, a exportação para fora da

célula das escórias celulares, a manutenção dos gradientes iônicos intracelulares apropriados, o restabelecimento do potencial de repouso da membrana e a manutenção da constância do volume celular. Todas essas funções são executadas por proteínas de transporte específicas da membrana celular.

A composição do líquido extracelular (LEC) que banha as células deve ser mantida relativamente constante. Além disso, o volume e a temperatura do LEC devem ser regulados. As células epiteliais, nos pulmões, no trato gastrintestinal e nos rins, são as responsáveis pela manutenção do volume e da composição do LEC, enquanto a pele tem participação essencial na regulação da temperatura. A cada dia, são ingeridos água e alimentos e seus componentes essenciais são absorvidos, por meio das células epiteliais do trato gastrintestinal. Essa ingestão diária de solutos e de água deve ser contrabalançada por excreção pelo corpo, mantendo, dessa forma o **balanço da condição estável.** Os rins participam, criticamente, da manutenção desse balanço da água e de muitos componentes do LEC (p. ex., Na^+, K^+, HCO_3^-, pH, Ca^{2+} e solutos orgânicos), na condição estável. Os pulmões asseguram suprimento adequado de O_2 para "queimar" os combustíveis celulares para produzir ATP, enquanto excretam a principal escória desse processo (i.e., CO_2). Como o CO_2 pode afetar o pH do LEC, os pulmões atuam, em conjunto com os rins, para manter o pH do LEC.

Como os humanos habitam ambientes muito diferentes e, por vezes, se deslocam entre esses ambientes, o corpo deve ser capaz de se adaptar, com rapidez, aos desafios impostos pelas variações da temperatura e da disponibilidade de alimento e de água. Essa adaptação exige a coordenação das funções das células de diferentes tecidos e de órgãos, além de sua regulação. Os sistemas nervoso e endócrino coordenam e regulam o funcionamento das células, dos tecidos e dos órgãos. Essa regulação funcional pode se dar com muita rapidez (segundos a minutos), como ocorre com os níveis de combustíveis celulares no sangue, ou levar tempos bem maiores (dias a semanas), como ocorre na aclimatação, quando a pessoa se desloca de ambiente frio para um quente ou passa de dieta rica em sal para dieta pobre em sal.

O funcionamento do corpo humano representa processos complexos, em múltiplos níveis. Este livro explica o que é sabido, nos dias atuais, sobre esses processos. Embora a ênfase seja sobre o funcionamento normal do corpo humano, a discussão de doenças ou do funcionamento anormal é, também, apropriada, visto que, com freqüência, ilustram processos e princípios fisiológicos em seus pontos extremos.

Os autores, em cada seção, apresentaram o que acreditam ser os mecanismos mais prováveis, responsáveis pelo fenômeno em consideração. Assumimos esse compromisso, para conseguir brevidade, clareza e simplicidade. Gostaríamos de expressar nossos agradecimentos a todos os nossos colegas e estudantes que fizeram críticas construtivas, durante a revisão deste livro.

Bruce M. Loeppen, MD, PhD
Bruce A. Stanton, PhD

Seção I: Fisiologia Celular

Bruce M. Koeppen e Bruce A. Stanton

1. Princípios da Função Celular, 3
2. Homeostasia dos Líquidos Corporais, 21
3. Transdução de Sinal, Receptores de Membrana, Segundos Mensageiros e Regulação da Expressão Gênica, 35

Seção II: O Sistema Nervoso

Kalman Rubinson e Eric J. Lang

4. O Sistema Nervoso: Introdução às Células e aos Sistemas, 53
5. Geração e Condução dos Potenciais de Ação, 65
6. Transmissão Sináptica, 81
7. Sistema Somatossensorial, 105
8. Sentidos Especiais, 123
9. Organização da Função Motora, 157
10. Funções Superiores do Sistema Nervoso, 201
11. Sistema Nervoso Autônomo e seu Controle Central, 217

Seção III: Músculo

James M. Watras

12. Fisiologia do Músculo Esquelético, 233
13. Músculo Cardíaco, 257
14. Músculo Liso, 269

Seção IV: O Sistema Cardiovascular

Achilles J. Pappano

15. Visão Global da Circulação, 289
16. Elementos da Função Cardíaca, 293
17. Propriedades dos Vasos, 331
18. Regulação do Coração e dos Vasos, 371
19. Controle Integrado do Sistema Cardiovascular, 393

Seção V: O Sistema Respiratório

Michelle M. Cloutier e Roger S. Thrall

20. Estrutura e Função do Sistema Respiratório, 417
21. Propriedades Mecânicas do Pulmão e da Caixa Torácica: Estática e Dinâmica, 431
22. Ventilação ($\dot{V}$), Perfusão ($\dot{Q}$) e as Relações $\dot{V}/\dot{Q}$, 445
23. Transporte de Oxigênio e do Dióxido de Carbono, 461

24. Controle da Respiração, 471
25. Funções Não Respiratórias do Pulmão, 481

Seção VI: Fisiologia Gastrointestinal

Kim E. Barrett e Helen E. Raybould

26. Anatomia Funcional e Princípios Gerais da Regulação no Trato Gastrointestinal, 491
27. Fases Cefálica, Oral e Esofágica da Resposta Integrada à Refeição, 501
28. Fase Gástrica da Resposta Integrada à Refeição, 509
29. Fase do Intestino Delgado da Resposta Integrada à Refeição, 521
30. Fase Colônica da Resposta Integrada à Refeição, 537
31. Transporte Hepático e Funções Metabólicas do Fígado, 547

Seção VII: Sistema Renal

Bruce A. Stanton e Bruce M. Koeppen

32. Elementos da Função Renal, 561
33. Transporte de Solutos e Água ao Longo do Néfron: Função Tubular, 581
34. Controle da Osmolalidade e do Volume dos Fluidos Corporais, 597
35. Homeostase de Potássio, Cálcio e Fosfato, 621
36. Papel dos Rins na Regulação do Balanço Ácido-Básico, 639

Seção VIII: Os Sistemas Endócrino e Reprodutor

Bruce A. White

37. Introdução ao Sistema Endócrino, 657
38. Regulação Hormonal do Metabolismo Energético, 669
39. Regulação Hormonal do Metabolismo do Cálcio e do Fosfato, 701
40. O Hipotálamo e a Glândula Hipófise, 711
41. Glândula Tireoide, 731
42. Glândula Suprarrenal, 745
43. Sistemas Reprodutores Masculino e Feminino, 765

Índice, 805

SEÇÃO UM

FISIOLOGIA CELULAR

Bruce M. Koeppen e Bruce A. Stanton

CAPÍTULO 1 Princípios da Função Celular

CAPÍTULO 2 Homeostasia dos Líquidos Corporais

CAPÍTULO 3 Transdução de Sinal, Receptores de Membrana, Segundos Mensageiros e Regulação da Expressão Gênica

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 1

Princípios da Função Celular

O corpo humano é composto por bilhões de células, todas com diferentes funções. Apesar dessa diversidade funcional, todas as células compartilham certos elementos e funções comuns. Este capítulo apresenta um sumário desses elementos e se concentra na importante função de transporte de moléculas e de água, através da membrana plasmática, para dentro e fora da célula.

ASPECTOS GERAIS DAS CÉLULAS EUCARIÓTICAS

As células eucarióticas se distinguem pela presença de um núcleo delimitado por membrana. Com exceção dos eritrócitos humanos maduros, todas as células do organismo contêm um núcleo. Portanto, a célula se divide, efetivamente, em dois compartimentos: o núcleo e o citoplasma. O citoplasma é solução aquosa que contém diversas moléculas orgânicas, íons, elementos citoesqueléticos e numerosas organelas. A seguir, será apresentada breve descrição dos componentes de célula eucariótica típica (Fig. 1-1). Os leitores que buscarem apresentação mais detalhada desse material deverão consultar um dos muitos livros-texto de biologia celular e molecular disponíveis atualmente.

Núcleo

O núcleo contém o genoma da célula, que, nas células somáticas, está contido em 46 cromossomos, 22 pares de autossomos e um par de cromossomos sexuais. Os espermatozoides e óvulos contêm 23 cromossomos, uma cópia de cada autossomo e do cromossomo sexual masculino (Y) ou feminino (X). O cromossomo é estrutura extremamente organizada, contendo genes (DNA) e proteínas associadas (*i. e.*, histonas). O núcleo também contém a maquinaria enzimática necessária para o reparo do DNA danificado e para sua replicação, além das enzimas necessárias para a transcrição do DNA e para a produção do RNA mensageiro (RNAm).

Membrana Plasmática

A membrana plasmática envolve a célula e separa seu conteúdo do líquido extracelular que a circunda, executando diversas funções importantes, descritas mais detalhadamente ao longo do capítulo.

Mitocôndrias

Acredita-se que as mitocôndrias tenham evoluído a partir de um procarioto aeróbio que vivia no interior de células eucarióticas primitivas. As mitocôndrias sintetizam ATP, gerando, assim, a energia necessária para a execução de diversas funções celulares vitais. Contêm DNA próprio que codifica muitas das enzimas necessárias para a fosforilação oxidativa (outras enzimas mitocondriais são sintetizadas no citoplasma e importadas para as mitocôndrias), além do RNA necessário para a transcrição e tradução do DNA mitocondrial. As mitocôndrias são compostas por duas membranas, separadas por espaço intermembranoso. A membrana mitocondrial externa permite a passagem de moléculas de até 5 kDa. Assim, a composição do espaço intermembranoso é semelhante à do citoplasma no que diz respeito a pequenas moléculas e íons. A membrana interna é pregueada, formando diversas cristas, e constitui o local onde o ATP é gerado pelo processo da fosforilação oxidativa. O interior das mitocôndrias (*i. e.*, matriz) contém as enzimas envolvidas no ciclo do ácido cítrico e na oxidação dos ácidos graxos. Além de produzirem ATP, as mitocôndrias podem servir como local de seqüestro de Ca^{++}.

Retículo Endoplasmático Rugoso

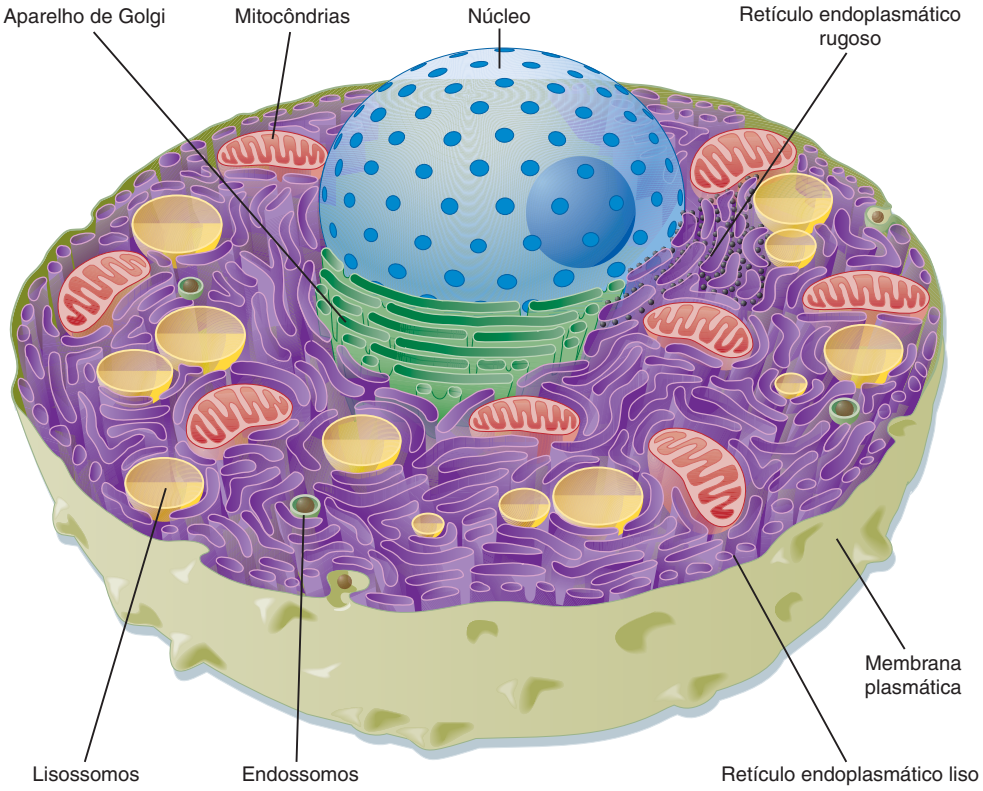
O retículo endoplasmático rugoso (REr) é uma extensa rede de membranas, presente no citoplasma, especialmente bem desenvolvido em células que produzem e secretam proteínas (p. ex., células acinares pancreáticas, plasmócitos). A essas membranas se ligam os ribossomos, que, quando observados ao microscópio eletrônico, produzem a aparência "rugosa" característica dessa organela. O REr é o local onde ocorre a tradução do RNAm e a modificação pós-traducional das proteínas que serão secretadas pela célula ou direcionadas à membrana plasmática ou a outras organelas membranosas (p. ex., aparelho de Golgi, lisossomos).

Aparelho de Golgi

As proteínas sintetizadas no REr são transferidas ao aparelho de Golgi por meio de vesículas revestidas. À microscopia eletrônica, o aparelho de Golgi se apresenta como uma pilha de sacos membranosos achatados. As vesículas do REr se fundem com os sacos que se encontram mais próximos ao REr (*i. e.*, a rede cis-Golgi). As proteínas cruzam, então, os sacos membranosos do aparelho de Golgi, novamente, por meio de vesículas revestidas, e podendo nesse processo passar por nova modificação pós-traducional (p. ex., glicosilação) nesse processo. O aparelho de Golgi, também, distribui as proteínas e as embala para que sejam enviadas a outras partes da célula (p. ex., membrana plasmática, lisossomos, grânulos de secreção). A distribuição e a embalagem das proteínas ocorrem na rede trans-Golgi.

Retículo Endoplasmático Liso

O retículo endoplasmático liso (REl) não tem ribossomos; por isso, aparece "liso" na microscopia eletrônica. É local de modificação e metabolização de muitas substâncias (p. ex., pesticidas). As moléculas hidrofóbicas podem ser convertidas em hidrossolúveis no REl, facilitando, assim, sua excreção do organismo pela ação do fígado ou dos rins. No REl também ocorre a síntese de



● **Figura 1-1.** Representação esquemática de uma célula eucariótica. A parte superior da célula foi removida para ilustrar o núcleo e diversas organelas intracelulares. Maiores detalhes no texto.

lipídios. Por exemplo, as células das glândulas suprarrenais que secretam o cortisol, um hormônio esteroide, têm REl extenso. Da mesma forma, as células dos ovários e testículos que secretam estrogênios e testosterona têm REl bem desenvolvido. Na musculatura esquelética e cardíaca, o REl, que nessas células é chamado de retículo sarcoplasmático, serve para sequestrar Ca^{++}. Assim, tem papel importante no controle da contratilidade.

Lisossomos

Os lisossomos são parte do sistema endocítico da célula (ver adiante) e realizam função degradativa. São organelas membranosas, com interior ácido (pH ≈ 4,5), e contêm diversas enzimas digestivas (p. ex., proteases, nucleases, lipases, glicosidases). Os lisossomos degradam materiais trazidos para o interior da célula pelos processos de endocitose e de fagocitose. Também degradam organelas intracelulares, processo chamado autofagia, e algumas proteínas intracelulares. Boa parte das substâncias degradadas é reciclada pela célula. O processo de degradação não é aleatório, sendo, muitas vezes, direcionado. Por exemplo, as proteínas chamadas chaperonas (p. ex., proteína de choque térmico 73) podem direcionar proteínas intracelulares para os lisossomos. Além disso, proteínas da membrana plasmática podem ser marcadas para endocitose e sua subsequente degradação pelos lisossomos, por meio da ligação de grupos específicos (p. ex., ubiquitina) à proteína. Esses grupos atuam como sinais para a degradação da proteína.

Proteossomos

Assim como os lisossomos, os proteossomos têm função degradativa. No entanto, não são organelas membranosas. Têm a função de degradar, principalmente, as proteínas intracelulares que foram marcadas (p. ex., ubiquitinadas) para a degradação. Também podem degradar algumas proteínas associadas à membrana.

Ribossomos Livres

Os ribossomos se encontram dispersos pelo citoplasma, não estando associados ao retículo endoplasmático. Têm a função de traduzir o RNAm, formando as proteínas citosólicas e que não serão secretadas pela célula nem incorporadas a estruturas membranosas (p. ex., enzimas mitocondriais).

Peroxissomos

Os peroxissomos (também chamados microcorpos) são organelas membranosas que contêm diversas enzimas oxidativas (p. ex., catalase). Essas enzimas podem metabolizar diversos compostos e oxidar ácidos graxos. No fígado, os peroxissomos metabolizam o etanol, formando acetaldeído.

Citoesqueleto

O citoesqueleto celular é formado por filamentos de actina (também chamados microfilamentos), filamentos intermediários e microtúbulos. Os filamentos de actina, nas células musculares, são componentes fundamentais do aparelho contrátil. Em outras células, estão relacionados à locomoção (p. ex., macrófagos). A actina também compõe o cerne das microvilosidades e liga o interior

da célula a células adjacentes por meio de junções celulares (p. ex., junções de aderência e junções de oclusão). Existem diversas classes distintas de filamentos intermediários, que podem variar conforme o tipo celular. Por exemplo, as células epiteliais têm filamentos de queratina, enquanto os neurônios têm neurofilamentos. Os filamentos intermediários têm função essencialmente estrutural, podendo ligar o interior da célula a células adjacentes e à matriz extracelular que a cerca, por meio de desmossomos e hemidesmossomos, respectivamente. Os microtúbulos executam diversas funções no interior da célula, entre elas o transporte intracelular de vesículas, o movimento dos cromossomos durante a mitose e a meiose e o movimento de cílios e flagelos (p. ex., a cauda do espermatozoide). São formados por dímeros de α e β-tubulina, e seu comprimento varia com a adição ou remoção de dímeros de tubulina. Em geral, existe um centro organizador dos microtúbulos próximo ao núcleo celular, e os microtúbulos crescem a partir desse centro em direção à periferia da célula. Como já notado, os microtúbulos podem movimentar vesículas pelo interior da célula (p. ex., transporte de vesículas contendo neurotransmissores do corpo celular do neurônio ao longo do axônio); esse movimento é impulsionado por proteínas motoras. Uma proteína motora, a **cinesina,** impulsiona o transporte do centro da célula em direção à periferia, enquanto outra proteína motora, a **dineína,** impulsiona o movimento no sentido contrário. A dineína é a proteína motora responsável pelo movimento dos cílios e dos flagelos.

NA CLÍNICA

Os microtúbulos são o alvo de diversos fármacos antitumorais (p. ex., vincristina e taxol), porque sua destruição impede a divisão celular das células tumorais altamente mitóticas. A vincristina impede a polimerização dos dímeros de tubulina, impedindo, assim, a formação dos microtúbulos. Desse modo, o fuso mitótico não pode se formar, e a célula não se divide. O taxol estabiliza os microtúbulos, bloqueando a mitose das células.

A síndrome de Kartagener é doença autossômica recessiva, na qual a dineína não está presente nos cílios e, nos homens, nos flagelos dos espermatozoides. Portanto, os homens portadores dessa síndrome são inférteis. Como os cílios das células epiteliais, que revestem o trato respiratório, trabalham na remoção de patógenos inalados, no processo chamado **transporte mucociliar** (Capítulo 20), homens e mulheres portadores dessa síndrome têm suscetibilidade a infecções pulmonares repetitivas.

MEMBRANA PLASMÁTICA

As células do organismo são cercadas pela membrana plasmática que separa o conteúdo intracelular do ambiente extracelular. Devido às propriedades dessa membrana, particularmente pela presença de proteínas específicas da membrana, a membrana plasmática está relacionada a diversas funções celulares importantes, entre elas:

- Transporte seletivo de moléculas para dentro e para fora da célula, função realizada pelas proteínas de transporte da membrana
- Reconhecimento celular por meio de antígenos de membrana
- Comunicação celular por meio de neurotransmissores, receptores de hormônios e vias de transdução de sinal
- Organização tecidual, como as junções celulares temporárias e permanentes, além de interação com a matriz extracelular por meio de diversas moléculas de aderência celular
- Atividade enzimática
- Determinação da forma celular, pela ligação do citoesqueleto à membrana plasmática

Diversas organelas intracelulares também são cercadas por membranas. Além de subdividirem as células em compartimentos, as membranas das organelas também são o local onde ocorrem diversos processos intracelulares importantes (p. ex., transporte de elétrons pela membrana mitocondrial interna).

Neste capítulo, serão consideradas a estrutura e a função da membrana plasmática das células eucarióticas. Mais especificamente, o capítulo se concentra no transporte de moléculas e de água através da membrana plasmática. Só serão apresentados os princípios do transporte pela membrana. Outros detalhes, relacionados a células específicas, serão apresentados nas diversas seções e capítulos do livro.

Estrutura e Composição

A membrana plasmática das células eucarióticas consiste em uma bicamada lipídica de 5 nm de espessura com proteínas associadas (Fig. 1-2). Algumas dessas proteínas estão integradas na bicamada lipídica, enquanto outras se prendem mais frouxamente às superfícies interna e externa da membrana, frequentemente ligando-se a proteínas integrais de membrana. Como os lipídios e as proteínas podem se difundir pelo plano da membrana e sua aparência varia regionalmente, em virtude da presença de diferentes proteínas, a descrição da estrutura da membrana plasmática é frequentemente chamada de **modelo do mosaico fluido.**

Lipídios da Membrana

Os principais lipídios da membrana plasmática são os **fosfolipídios** ou **fosfoglicerídios.** Os fosfolipídios são moléculas anfipáticas com cabeça hidrofílica carregada (ou polar) e duas cadeias de ácidos graxos hidrofóbicas (apolares) (Fig. 1-3). A natureza anfipática das moléculas fosfolipídicas é fundamental para a formação da bicamada, na qual as cadeias de ácidos graxos hidrofóbicas formam a parte interna da bicamada e os grupos de cabeças polares são expostos na superfície.

A maior parte dos fosfolipídios de membrana tem uma molécula de glicerol à qual se ligam as cadeias de ácidos graxos, além de um álcool ligado ao glicerol por meio de grupo fosfato. Os álcoois comuns são a colina, a etanolamina, a serina, o inositol e o glicerol. Outro importante fosfolipídio, a esfingomielina, ao invés de se ligar à molécula de glicerol, liga-se à esfingosina, um amino-álcool. A Tabela 1-1 lista os fosfolipídios mais comuns. As cadeias de ácidos graxos, geralmente, têm entre 14 e 20 carbonos de comprimento e podem ser

saturadas ou insaturadas (*i. e.*, conter uma ou mais ligações duplas).

A composição dos fosfolipídios da membrana varia entre os distintos tipos celulares, e, até mesmo, entre os folhetos da bicamada. Como resumido na Tabela 1-1, a fosfatidilcolina e a esfingomielina se encontram, predominantemente, no folheto externo da membrana, enquanto a fosfatidiletanolamina, a fosfatidilserina e o fosfatidilinositol se encontram no folheto interno. Como descrito em detalhes no Capítulo 3, o fosfatidilinositol tem papel importante na transdução de sinal, e sua localização no folheto interno da membrana facilita essa função sinalizadora.

O esterol **colesterol** é também componente fundamental da bicamada (Fig. 1-3). É encontrado nos dois folhetos e serve para estabilizar a membrana na temperatura corporal normal (37°C). O colesterol pode representar até 50% dos lipídios encontrados na membrana. Outros componentes lipídicos secundários da membrana plasmática são os **glicolipídios.** Esses lipídios, como o nome indica, contêm duas cadeias de ácidos graxos ligadas a cabeças polares formadas por carboidratos (Fig. 1-3). Como discutido adiante, um glicolipídio, o glicosilfosfatidilinositol (GPI), tem função importante na ancoragem das proteínas ao folheto externo da membrana. O colesterol e os glicolipídios, assim como os fosfolipídios, são anfipáticos, orientando seus grupos polares para a superfície externa do folheto no qual se localizam. Portanto, suas porções hidrofóbicas se localizam no interior da bicamada.

A bicamada lipídica não é estrutura estática. Os lipídios podem se difundir, livremente, ao longo do plano da membrana. A fluidez da membrana é determinada pela temperatura e por sua composição lipídica. À medida que a temperatura aumenta, a membrana fica mais fluida. A presença de cadeias insaturadas de ácidos graxos, nos fosfolipídios e glicolipídios, também aumenta a fluidez da membrana. Se uma cadeia de ácido graxo é insaturada, a presença da ligação dupla introduz uma "dobra" na molécula (Fig. 1-3). Essa dobra

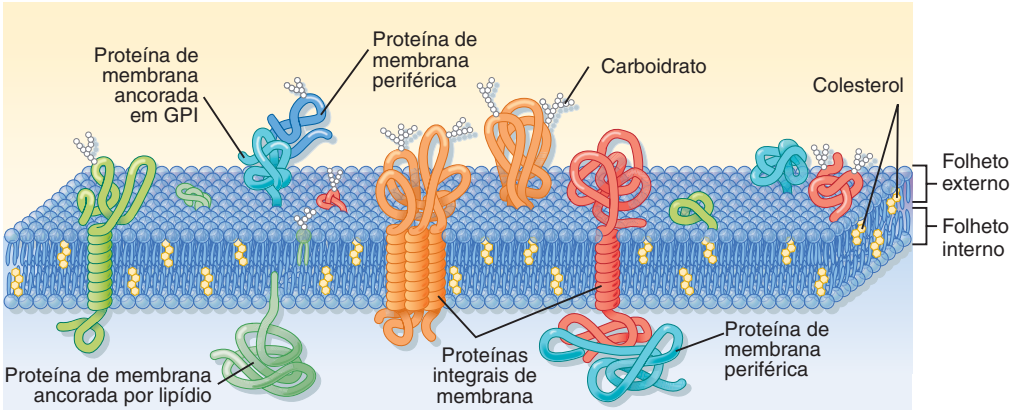


Figura 1-2. Diagrama esquemático da membrana plasmática celular. As balsas lipídicas não estão ilustradas. Maiores detalhes no texto. (Modificado da Figura 12-3 em Cooper GM: The Cell — A Molecular Approach, 2nd ed. Washington DC, Sinauer, 2000.)

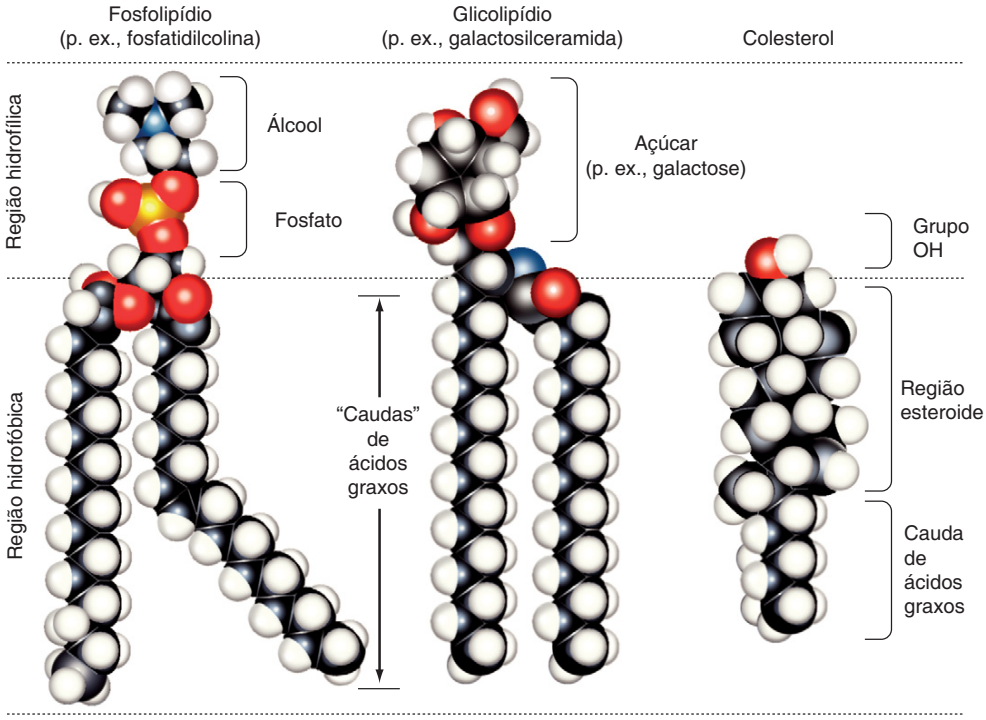


Figura 1-3. Modelos das principais classes de lipídios da membrana plasmática, ilustrando as regiões hidrofílicas e hidrofóbicas das moléculas. As moléculas são dispostas do modo como existem em um dos folhetos da bicamada. O folheto oposto não é mostrado. Uma das cadeias de ácidos graxos da molécula de fosfolipídio é insaturada. A presença dessa ligação dupla provoca uma "dobra" na cadeia do ácido graxo, impedindo a aproximação dos lipídios da membrana e aumentando a fluidez. (Modificado de Hansen JT, Koeppen BM: Netter's Atlas of Human Physiology. Teterboro, NJ, Icon Learning Systems, 2002.)

● Tabela 1-1. Lipídios da membrana plasmática

Fosfolipídio	Localização no Folheto
Fosfatidilcolina	Externo
Esfingomielina	Externo
Fosfatidiletanolamina	Interno
Fosfatidilserina	Interno
Fosfatidilinositol*	Interno

*Envolvido na transdução de sinal.

impede a molécula de se associar de modo íntimo aos lipídios que a circundam, aumentando assim a fluidez da membrana. Algumas membranas contêm lipídios (p. ex., esfingomielina e colesterol) que se agregam, formando estruturas chamadas de **balsas lipídicas.** Essas balsas lipídicas, frequentemente, estão associadas a proteínas específicas e se difundem como unidades distintas no plano da membrana. As balsas lipídicas parecem ter diversas funções; uma delas é segregar os mecanismos e as moléculas de sinalização.

Proteínas da Membrana

Até 50% da membrana é composta por proteínas. Essas proteínas da membrana são classificadas como integrais, ancoradas por lipídios ou periféricas (Fig. 1-2).

As **proteínas integrais de membrana** ficam inseridas na bicamada lipídica, onde resíduos de aminoácidos hidrofóbicos se associam às cadeias hidrofóbicas dos ácidos graxos dos lipídios da membrana. Muitas proteínas integrais da membrana cruzam a bicamada, sendo chamadas **proteínas transmembrana.** As proteínas transmembranas têm regiões hidrofóbicas e hidrofílicas. A região hidrofóbica, que frequentemente forma uma α-hélice com os aminoácidos hidrofóbicos voltados para fora, cruza a membrana. Os resíduos de aminoácidos hidrofílicos são, então, expostos ao ambiente aquoso de ambos os lados da membrana. As proteínas transmembrana podem cruzar a membrana diversas vezes.

As proteínas também podem se ligar à membrana por meio de **âncoras lipídicas.** A proteína se liga covalentemente a uma molécula lipídica, que é, então, inserida em um dos folhetos da bicamada. O glicolipídio GPI ancora as proteínas ao folheto externo da membrana. As proteínas podem se ligar ao folheto interno por meio de seus ácidos graxos aminoterminais (p. ex., miristato ou palmitato) ou de suas âncoras prenílicas carboxiterminais (p. ex., farnesil ou geranilgeranil).

As **proteínas periféricas** podem se associar às cabeças polares dos lipídios de membrana, no entanto se ligam, com mais frequência, a proteínas integrais ou ancoradas, por lipídios. As proteínas periféricas são facilmente removíveis da membrana, enquanto as proteínas integrais e ancoradas por lipídios só podem ser removidas da membrana pelo uso de detergentes.

MECANISMOS DE TRANSPORTE PELA MEMBRANA

Os líquidos intra e extracelular são compostos, principalmente, por H_2O, na qual se dissolvem os solutos (p. ex., íons, glicose, aminoácidos). A função normal das células requer o movimento contínuo de água e solutos para dentro e para fora da célula. A membrana plasmática, com seu centro hidrofóbico, é barreira efetiva contra o movimento de, praticamente, todos esses solutos de importância biológica, além de restringir o movimento de água. A não ser pelos gases (p. ex., O_2 e CO_2) e pelo etanol, que é capaz de se difundir através da bicamada lipídica, a água e os demais solutos só são capazes de cruzar a membrana plasmática através de proteínas de transporte específicas.

NO NÍVEL CELULAR

Existe superfamília de proteínas da membrana que servem como receptores para muitos hormônios, neurotransmissores e diversos fármacos. Esses receptores estão associados a proteínas G heterotriméricas, sendo chamados **receptores associados à proteína G** (Capítulo 3). Essas proteínas cruzam a membrana por meio de sete domínios formados por α-hélices. A porção extracelular da proteína contém o sítio de ligação para o ligante, enquanto a porção citoplasmática se liga à proteína G. Essa superfamília de proteínas da membrana forma a terceira maior família de genes em humanos. Cerca de metade dos medicamentos prescritos, com exceção dos antibióticos, têm como alvo os receptores associados à proteína G.

Proteínas de Transporte da Membrana

A Tabela 1-2 lista as principais classes de proteínas de transporte da membrana, seus modos de transporte e a velocidade com que são transportadas as moléculas e os íons através da membrana.

Canais de Água

Os canais de água, ou **aquaporinas (AQPs),** são a principal via de transporte de água para dentro e para fora da célula. Estão amplamente distribuídos por todo o organismo, embora existam diferentes isoformas nos diversos tipos celulares. Até agora, já foram identificadas 11 AQPs. A quantidade de água (H_2O) que pode entrar ou sair da célula através das AQPs pode ser regulada pela alteração do número de AQPs na membrana ou de sua permeabilidade (*i. e.*, pela abertura ou fechamento de comportas). Foi demonstrado que alterações do pH são um dos fatores capazes de modular a permeabilidade das AQPs.

● Tabela 1-2. Principais classes de transportadores da membrana plasmática

Classe	Modo de Transporte	Velocidade de Transporte
Canal de água	Regulado por comportas*	Até 10^9 moléculas/segundo
Canal iônico	Regulado por comportas	10^6-10^8 moléculas/segundo
Carreador de soluto	Cíclico	10^2-10^4 moléculas/segundo
Dependente de ATP	Cíclico	10^2-10^4 moléculas/segundo

*Os canais de água (*i. e.*, aquaporinas) podem estar continuamente abertos, tendo assim um funcionamento semelhante ao de um poro, que não tem comportas (p. ex., porinas encontradas na membrana externa das mitocôndrias). Entretanto, a permeabilidade do canal de água pode ser modificada, por isso considera-se que seu modo de transporte é dependente de comportas.

Canais Iônicos

Os canais iônicos estão presentes em todas as células, sendo especialmente importantes para a função das células excitáveis (p. ex., neurônios e células musculares). São classificados conforme sua seletividade (*i. e.*, conforme os íons que passam pelo canal). Em um extremo, podem ser altamente seletivos, permitindo a passagem de um só íon específico. No outro, podem ser não-seletivos, permitindo a passagem de todos os cátions ou ânions, ou de grupos iônicos. Os canais também são caracterizados conforme sua condutância, que é, tipicamente, expressa em picosiemens (pS). A variação dessa condutância é considerável, alguns canais têm condutância de apenas 1 a 2 pS, e outros chegam a mais de 100 pS. Em alguns canais, a condutância varia conforme a direção na qual o íon se move. Por exemplo, se o canal tiver maior condutância quando os íons se movem para o interior da célula, será chamado de retificador de influxo. Por fim, os canais iônicos podem ser classificados conforme seu mecanismo de abertura ou fechamento. Como ilustrado na Figura 1-4, os canais iônicos oscilam entre os estados aberto e fechado. A abertura ou o fechamento dos canais podem ser controlados pela voltagem da membrana, por agonistas ou antagonistas extracelulares (p. ex., a acetilcolina é um agonista extracelular que controla a abertura de um canal seletivo para cátions na placa motora das células musculares esqueléticas — ver Capítulo 12), por mensageiros intracelulares (p. ex., Ca^{++}, ATP, GMPc) e pelo estiramento mecânico da membrana plasmática. O fluxo de íons através da membrana pode ser regulado pela alteração do número de canais na membrana ou pela abertura ou fechamento desses canais.

NO NÍVEL CELULAR

As AQPs se dividem em dois grupos. Um grupo só é permeável à água. O segundo grupo é permeável à água e, também, a substâncias de baixo peso molecular. Por permitirem a passagem de glicerol, os integrantes do segundo grupo são chamados de **aquagliceroporinas.** As AQPs se encontram na membrana plasmática na forma de homotetrâmeros, nos quais cada monômero funciona como um canal de água.

Carreadores de Solutos

Os carreadores de solutos representam uma grande família de transportadores de membrana; já foram identificados mais de 40 tipos diferentes de carreadores (que representam mais de 300 transportadores específicos). Tais carreadores se dividem em três grupos funcionais principais. O primeiro grupo, os **uniportadores,** transporta uma só molécula através da membrana. O transportador que leva a glicose para o interior da célula (GLUT2) é membro importante desse grupo. O segundo grupo é formado pelos **simportadores** (também chamados **cotransportadores**), associando o movimento de duas ou mais moléculas/íons através da membra-

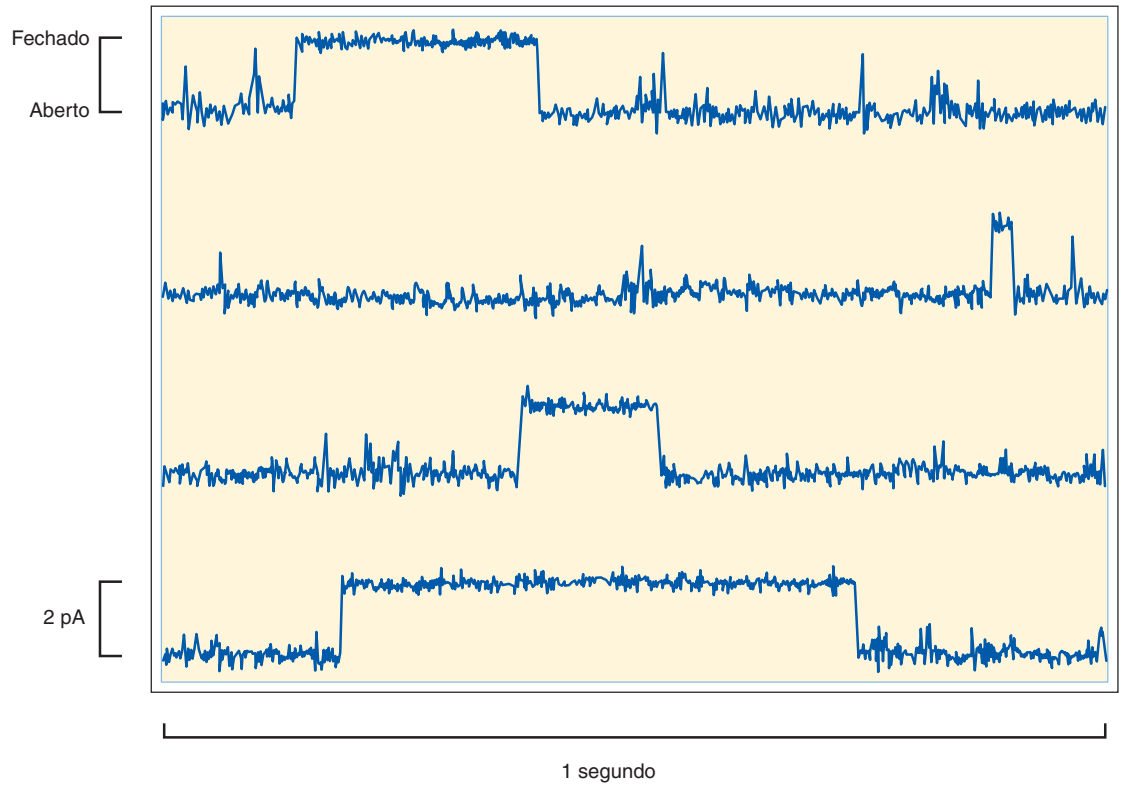


Figura 1-4. Registro do fluxo de corrente através de canal iônico único, seletivo para o K^+. O canal alterna espontaneamente entre os estados aberto e fechado. A amplitude da corrente é de aproximadamente 2 pA (2×10^{-12} amps), ou seja, 12,5 milhões de íons cruzam a membrana por segundo.

na. Como o nome implica, as moléculas são transportadas na mesma direção. O transportador de $1Na^+,1K^+,2Cl^-$, encontrado nos rins (NKCC2), com importância fundamental para a diluição e concentração da urina (Capítulo 33), é exemplo de transportador desse grupo. O terceiro grupo, composto pelos **antiportadores,** também associa o movimento de duas ou mais moléculas/íons através da membrana. Neste caso, porém, as moléculas/íons são transportados em sentidos opostos. Os carreadores deste grupo também são chamados de trocadores ou contratransportadores. O antiportador Na^+-H^+ é um exemplo deste tipo de carreador de solutos. Uma isoforma (NHE-1) deste antiportador está presente em todas as células, tendo importante função na regulação do pH intracelular.

Transportadores Dependentes de ATP

Os transportadores dependentes de ATP, como o nome indica, utilizam a energia do ATP para impulsionar o movimento de moléculas/íons através da membrana. Existem dois grupos de transportadores dependentes de ATP: os **transportadores iônicos do tipo ATPase** e os **transportadores do tipo ABC (*ATP-binding cassette*).** Os transportadores iônicos do tipo ATPase se subdividem em ATPases dos tipos P e V*. As ATPases do tipo P são, caracteristicamente, fosforiladas durante o ciclo de transporte. A Na^+,K^+-ATPase é um importante exemplo de uma ATPase do tipo P. Com a hidrólise de cada molécula de ATP, três íons Na^+ são transportados para fora da célula e dois íons K^+ para dentro da célula. A Na^+,K^+-ATPase está presente em todas as células, tendo papel fundamental na formação de gradientes iônicos e elétricos e na manutenção do volume celular (Capítulo 2).

A H^+-ATPase do tipo V é encontrada nas membranas de diversas organelas intracelulares (p. ex., endossomos, lisossomos), sendo assim chamada de H^+-ATPase vacuolar. A H^+-ATPase, presente na membrana plasmática, tem importante papel na acidificação urinária (Capítulo 36).

Os transportadores do tipo ABC representam um grande grupo de transportadores de membrana. São encontrados nas células procarióticas e eucarióticas, caracterizando-se por conterem domínios de aminoácidos que se ligam ao ATP (*i. e.*, o cassete de ligação ao ATP). Existem sete subgrupos de transportadores do tipo ABC em humanos, e já foram identificados mais de 40 transportadores específicos que transportam um grupo variado de moléculas/íons, como Cl^-, colesterol, ácidos biliares, fármacos, ferro e ânions orgânicos.

A Tabela 1-3 apresenta uma lista parcial das proteínas de transporte da membrana já mais bem estudadas e cuja função é bem conhecida (a Fig. 1-5 traz alguns modelos de proteínas de transporte da membrana). Muitos desses transportadores serão considerados detalhadamente em outros capítulos.

TRANSPORTE VESICULAR

Os solutos e a água podem ser levados ao interior da célula pelo processo de **endocitose** e removidos da célula pelo processo de **exocitose.** Nos dois processos, a integridade da membrana plasmática se mantém, e as vesículas formadas permitem a transferência de substâncias entre compartimentos celulares. Em algumas células (p. ex., nas células epiteliais que revestem o trato gastrointestinal), a endocitose, através da membrana celular, é seguida pela exocitose através da membrana oposta. Isso permite o transporte de substâncias através do epitélio pelo processo chamado **transcitose.**

A endocitose pode ser subdividida em três mecanismos. O primeiro é a **pinocitose,** que consiste na absorção inespecífica de pequenas moléculas e água para o interior da célula. A pinocitose é característica proeminente das células endoteliais que revestem os capilares, sendo responsável por parte da troca de líquidos que ocorre através dos vasos sanguíneos. A segunda forma de endocitose permite a internalização de grandes partículas (p. ex., bactérias, restos celulares). Esse processo é chamado **fagocitose,** sendo característica importante das células do sistema imune (p. ex., neutrófilos e macrófagos). A fagocitose é processo frequentemente mediado por receptores, mas não sempre. Por exemplo, a superfície dos macrófagos tem receptores que se ligam à porção Fc das imunoglobulinas. Quando o organismo é invadido por bactérias, estas são frequentemente revestidas por anticorpos, processo chamado opsonização. Essas bactérias se ligam, então, à membrana dos macrófagos por meio da porção Fc da imunoglobulina, sendo, em seguida, então fagocitadas e destruídas no interior da célula. O terceiro mecanismo é a **endocitose mediada por receptores,** que permite a absorção de moléculas específicas para o interior da célula. Nessa forma de endocitose, as moléculas se ligam a receptores específicos na superfície celular. Diversas proteínas acessórias, como a adaptina, a clatrina e a GTPase chamada dinamina, participam da endocitose (Fig. 1-6).

A exocitose pode ser constitutiva ou regulada. A secreção constitutiva é vista, por exemplo, nos plasmócitos que secretam imunoglobulinas ou nos fibroblastos que secretam colágeno. A secreção regulada ocorre em células endócrinas, neurônios e células glandulares exócrinas (células acinares pancreáticas). Nessas células, o produto secretado (p. ex., hormônio, neurotransmissor ou enzima digestiva), depois de ser sintetizado e processado no REr e no aparelho de Golgi, é armazenado no citoplasma, dentro de grânulos secretores, até que seja recebido o sinal apropriado para a secreção. Esses sinais podem ser hormonais ou neurais. Quando a célula recebe o estímulo apropriado, a vesícula secretora se funde com a membrana plasmática, liberando seu conteúdo no líquido extracelular. A fusão da vesícula com a membrana é mediada por diversas proteínas acessórias. Um grupo importante são as SNAREs. Essas proteínas da membrana ajudam a direcionar a vesícula secretora para a membrana plasmática. O processo de secreção, geralmente, é desencadeado pelo aumento da $[Ca^{++}]$ intracelular. No entanto, existem duas notáveis exceções a essa regra geral: a secreção de renina pelas células justaglomerulares renais é desencadeada por diminuição do Ca^{++} intracelular (Capítulos 33 e 34), assim como a secreção de paratormônio (PTH) pelas paratireoides (Capítulo 39).

*As ATPases do tipo F estão presentes nas mitocôndrias, sendo responsáveis pela síntese do ATP. Não serão abordadas aqui.

NO NÍVEL CELULAR

A Na^+,K^+-ATPase, também chamada de bomba de Na^+,K^+ ou apenas de bomba de Na^+, está presente em todas as células, sendo responsável por estabelecer os gradientes celulares de Na^+ e K^+. Esses gradientes, por sua vez, geram a energia necessária para diversas funções celulares essenciais (Capítulo 2). A Na^+,K^+-ATPase é composta de três subunidades (α, β e γ), e a proteína está presente na membrana com uma estequiometria de 1α, 1β, 1γ. Existem quatro isoformas da subunidade α e três da subunidade β. A isoforma α_1 é a mais disseminada, sendo expressa em todas as células. A subunidade α contém sítios de ligação para Na^+, K^+ e ATP. Além disso, é a subunidade que se liga a glicosídeos cardíacos (p. ex., ouabaína), que inibem, especificamente, essa enzima. Embora a subunidade α seja a subunidade funcional da enzima (*i. e.*, hidrolisa o ATP, liga-se ao Na^+ e ao K^+ e os transloca através da membrana), ela não funciona sem a subunidade β. Esta é responsável por direcionar a subunidade α à membrana e, também, parece modular a afinidade da Na^+,K^+-ATPase ao Na^+ e ao K^+. A subunidade γ pertence à família de proteínas chamadas FXYD (em virtude da sequência de aminoácidos FXYD presente nessas proteínas). Essa família abrange sete proteínas, e muitas delas estão associadas à Na^+,K^+-ATPase. A subunidade γ da Na^+,K^+-ATPase corresponde à isoforma FXYD2, uma pequena proteína (61 aminoácidos de extensão) que cruza uma vez a membrana e parece modular a afinidade da Na^+,K^+-ATPase pelo Na^+, K^+ e ATP.

NA CLÍNICA

A **fibrose cística** é uma doença autossômica recessiva caracterizada por infecções pulmonares crônicas, insuficiência pancreática e infertilidade em homens. A morte, geralmente, ocorre por insuficiência respiratória. É mais prevalente na população branca, ocorrendo uma vez a cada 3.000 nascidos vivos, e é a doença genética letal mais comum nessa população. Resulta de mutações no gene do cromossomo 7 que codifica um transportador ABC. Até o momento, já foram identificadas mais de 1.000 mutações nesse gene. A mutação mais comum é a deleção de uma fenilalanina na posição 508 (ΔF_{508}). Essa deleção resulta no processamento ineficaz da proteína pelo retículo endoplasmático, o que faz com que o transportador não chegue à membrana plasmática. Esse transportador, chamado de **regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR),** normalmente atua como canal de Cl^-, regulando, também, outros transportadores da membrana (p. ex., o canal epitelial de Na^+ [ENaC]) Assim, a causa dos problemas apresentados pelos pacientes com fibrose cística é o transporte epitelial defeituoso. Por exemplo, no pulmão normal, as células epiteliais que revestem as vias aéreas são recobertas por uma camada de muco que retém as partículas e bactérias inaladas. Os cílios das células epiteliais transportam, então, o material retido para o exterior dos pulmões, o processo chamado transporte mucociliar (mais detalhes no Capítulo 20). Em pacientes com fibrose cística, o transporte epitelial defeituoso resulta no espessamento do muco das vias aéreas, de modo que os cílios ficam incapazes de transportar o material retido para fora dos pulmões. Isso, por sua vez, leva a infecções pulmonares crônicas e recorrentes. O processo inflamatório que acompanha essas infecções acaba por destruir o tecido pulmonar, causando insuficiência respiratória e morte.

Fisiologia do Transporte de Solutos e Água

Como já mencionado, a membrana plasmática, com sua parte central hidrofóbica, é uma barreira efetiva contra o movimento de praticamente todas as moléculas biologicamente importantes para dentro e fora da célula. Assim, as proteínas de transporte da membrana constituem a via que permite a ocorrência do transporte. Entretanto, a presença de uma via não é suficiente para que o transporte ocorra; é, também, necessária uma força motriz.

Difusão

A difusão é o processo pelo qual as moléculas se movem espontaneamente de uma área de alta concentração para uma de baixa concentração. Assim, sempre que existir um gradiente de concentração, a difusão de moléculas da região de alta concentração para a região de baixa concentração dissipará o gradiente (como discutido adiante, a formação de gradientes de concentração, para as moléculas, requer gasto de energia). A difusão é processo aleatório, impulsionado pela movimentação térmica das moléculas. A velocidade de difusão de uma molécula do ponto A ao ponto B é quantificada pela **primeira lei da difusão de Fick:**

● Equação 1-1

$$J = -DA\frac{\Delta C}{\Delta X}$$

onde
J = fluxo ou velocidade de difusão por unidade de tempo
D = coeficiente de difusão
A = área através da qual ocorre a difusão
ΔC = gradiente de concentração
ΔX = distância ao longo da qual ocorre a difusão

O coeficiente de difusão leva em consideração a energia térmica da molécula, seu tamanho e a viscosidade do meio no qual ocorre a difusão. Em moléculas esféricas, D pode ser aproximado pela equação de **Stokes-Einstein:**

● Equação 1-2

$$D = \frac{-kT}{6\pi r\eta}$$

EM NÍVEL CELULAR

A membrana plasmática das células se renova permanentemente. Assim, as proteínas da membrana são continuamente substituídas. Um dos mecanismos pelos quais as proteínas da membrana são "marcadas" para serem substituídas é a ligação da ubiquitina à porção citoplasmática da proteína. A ubiquitina é uma proteína formada por 76 aminoácidos que se liga covalentemente às proteínas de membrana (geralmente à lisina) por meio de uma classe de enzimas chamadas de ligases de ubiquitina. Um importante grupo dessas ligases é a família Nedd4/semelhantes a Nedd4. Quando uma proteína da membrana é ubiquitinada, passa, então, por endocitose, sendo degradada por lisossomos ou proteossomos. As células também contêm enzimas desubiquitinizantes chamadas DUBs. Desse modo, a quantidade de proteínas na célula depende da relação entre a velocidade de acréscimo de grupos ubiquitina pelas ligases e a velocidade de remoção desses grupos pelas DUBs. A ubiquitinização das proteínas plasmáticas é um dos mecanismos de regulação do transporte através da membrana celular. Por exemplo, a reabsorção de Na^+ pelos néfrons distais dos rins é estimulada pela aldosterona, um hormônio suprarrenal (Capítulos 33 e 34). Uma das ações da aldosterona é a inibição da Nedd4-2. Isso impede a ubiquitinização do canal de Na^+ (ENaC) na membrana apical das células epiteliais dessa porção do néfron. Assim, os canais são mantidos por mais tempo na membrana, o que resulta em maior entrada de Na^+ na célula e, portanto, em sua maior reabsorção pelo néfron.

Tabela 1-3. Exemplos de transportadores da membrana plasmática

Canais de água		
Aquaporina (AQP — diversas isoformas)		
Canais iônicos		
Na^+ K^+ Ca^{++} Cl^- Ânion Cátion	→	Existem diversos canais para cada íon listado. Distinguem-se por sua seletividade, condutância e modo de regulação (***i. e.***, comportas)
Carreadores de solutos		
Uniporte		
Glicose (GLUT2) Frutose (GLUT5) Ureia (UT-A1) Fe^{+++} (ferroportina/IREG-1)		
Simporte		
$1Na^+$-glicose (SGLT2) $2Na^+$-glicose (SGLT1) Na^+-aminoácido (diversos transportadores) Na^+-Cl^- (NCC/TSC) $1Na^+,1K^+,2Cl^-$ (NKCC2) Na^+-$3HCO_3^-$ (NBC1) $3Na^+$-P_i (transportador de fosfato do tipo IIa) $2Na^+$-$1I^-$ (NIS) Na^+-ácido biliar (NTCP — diversas isoformas) $3Na^+$-dicarboxilato (SDCT — diversas isoformas) H^+-oligopeptídeo (PepT e PHT — diversas isoformas) H^+-Fe^{+++} (DCT-1) K^+-Cl^- (KCC — diversas isoformas)		
Antiporte		
Na^+-H^+ (NHE — diversas isoformas) Cl^--HCO_3^- (AE-1/banda 3 e pendrina) $3Na^+$-Ca^{++} (NCX — diversas isoformas) Ânions orgânicos (OAT — diversos transportadores para ânions diferentes) Cátions orgânicos (OCT e OCTN — diversas isoformas)		
ATPases transportadoras		
Tipo P		
Na^+,K^+-ATPase H^+,K^+-ATPase H^+,Ca^{++}-ATPase (PMCA)		
Tipo V		
H^+-ATPase		
Transportadores ABC		
Regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR) Proteína de resistência a múltiplos fármacos (MRP-1) Ânion orgânico (MRP-2)		

onde
k = constante de Boltzmann
T = temperatura em graus Kelvin
r = raio da molécula
η = viscosidade do meio

Estudando-se as Equações 1-1 e 1-2, fica evidente que a velocidade de difusão será maior para moléculas pequenas do que para moléculas grandes. Além disso, as velocidades de difusão são maiores em altas temperaturas, na presença de grandes gradientes de concentração e em meios de baixa viscosidade. Se todas as demais variáveis permanecem constantes, a velocidade de difusão se relaciona linearmente com o gradiente de concentração.

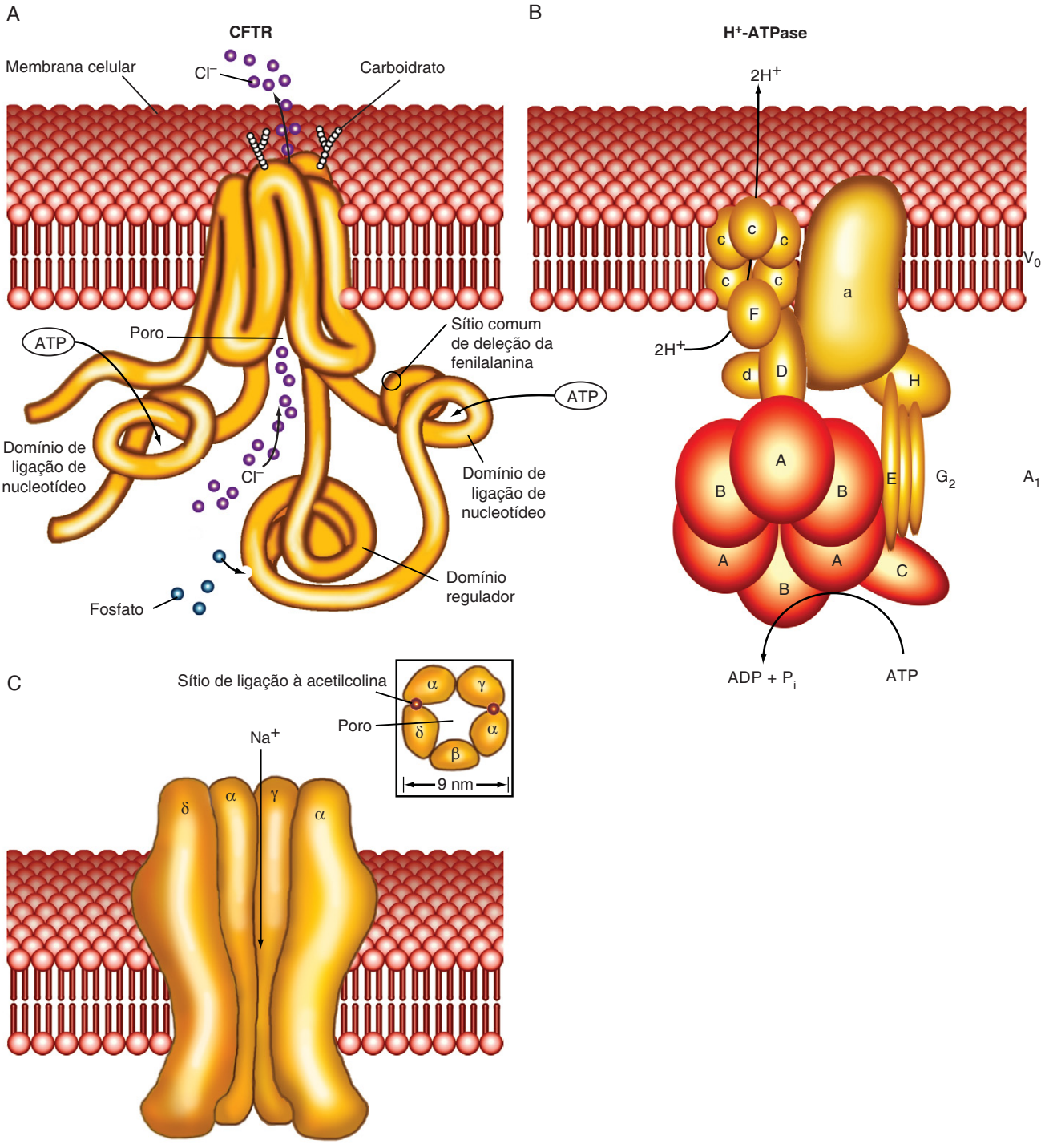
A equação de Fick também pode ser aplicada à difusão de moléculas através da membrana plasmática. Quando aplicado ao transporte através de membrana, o coeficiente de difusão (D) incorpora, agora, as propriedades da membrana e, especialmente, a capacidade da molécula de se difundir através da membrana (*i. e.*, o coeficiente de partição [β] da molécula no interior da membrana). Em geral, quanto mais lipossolúvel for a molécula, maior será o coeficiente de partição e, assim, o coeficiente de difusão; portanto, a velocidade de difusão será maior. Nessa situação, ΔC representa agora o gradiente de concentração através da membrana, A é a área da membrana e ΔX é a espessura da membrana.

Equação mais útil para quantificar a difusão de moléculas através da membrana é a seguinte:

Equação 1-3

$$J = -P(C_i - C_e)$$

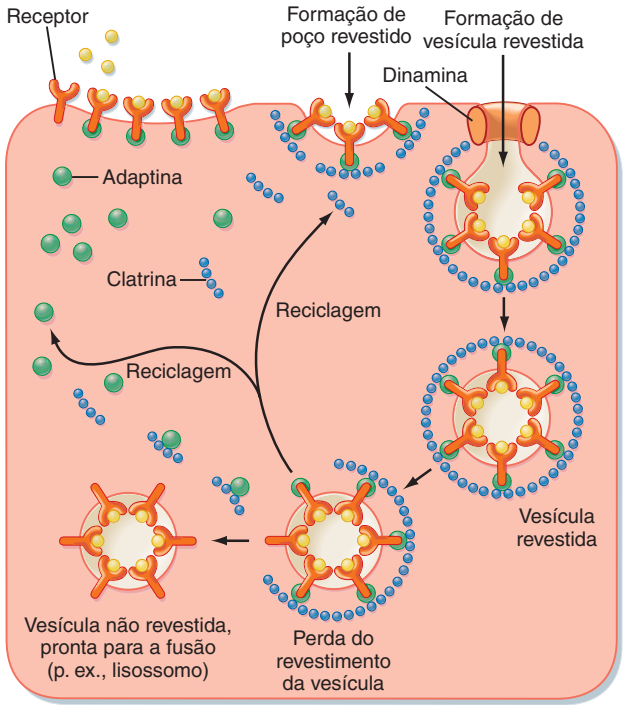
onde
J = fluxo ou velocidade de difusão através da membrana
P = coeficiente de permeabilidade
C_i = concentração da molécula no interior da célula
C_e = concentração da molécula no exterior da célula



● **Figura 1-5.** Modelos moleculares de diversas proteínas de transporte da membrana.

Essa equação é derivada da equação de Fick, e P incorpora D, ΔX e A. P tem unidades de velocidade (p. ex., cm/s) e C tem a unidade mol/cm³. Assim, a unidade de fluxo é mol/cm²/s. Os valores de P podem ser obtidos experimentalmente para qualquer molécula e membrana.

Como notado, a membrana plasmática é uma barreira efetiva contra muitas moléculas biologicamente importantes. Consequentemente, a difusão através da fase lipídica da membrana plasmática não é um processo eficiente para o movimento dessas moléculas através da membrana. Foi estimado que, para uma célula de 20 μm de diâmetro, com membrana plasmática composta somente de fosfolipídios, a dissipação de gradiente de ureia imposto através da membrana tardaria cerca de 8 minutos. Gradientes semelhantes de glicose e aminoácidos levariam, aproximadamente, 14 horas para se dissipar, enquanto gradientes de íons levariam anos.



● **Figura 1-6.** Endocitose mediada por receptores. Um receptor da superfície celular se liga ao ligante. Forma-se depressão revestida por clatrina, e a adaptina liga as moléculas do receptor à clatrina. A dinamina, uma GTPase, auxilia na separação da vesícula endocítica da membrana. Uma vez interiorizadas, as moléculas de clatrina e adaptina se dissociam, sendo recicladas. A vesícula, não mais revestida, está, então, pronta para se fundir com organelas da célula (p. ex., lisossomos). (Adaptado de Ross MH, Pawlina W: Histology, 5th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.)

O termo difusão é frequentemente usado para descrever o movimento de algumas moléculas através da membrana. No entanto, está claro que a maior parte das moléculas biologicamente importantes cruza a membrana por meio de proteínas de transporte específicas situadas na membrana (p. ex., canais iônicos e carreadores de solutos), e não pela simples difusão através da membrana. Apesar das limitações do uso da difusão para se descrever e compreender o transporte de muitas moléculas através de membranas celulares, a difusão é importante para a compreensão da troca de gases nas vias aéreas dos pulmões (Capítulo 23), do movimento de moléculas no líquido extracelular entre as células e do movimento das moléculas pelo citoplasma da célula. Por exemplo, uma das respostas fisiológicas da musculatura esquelética ao exercício consiste no recrutamento, ou abertura, de capilares que não se encontram patentes durante o repouso. Essa abertura de capilares previamente fechados aumenta a densidade capilar, reduzindo a distância de difusão entre o capilar e a fibra muscular, de modo que o O_2 e os combustíveis celulares (p. ex., ácidos graxos e glicose) possam ser levados mais rapidamente à fibra muscular em contração. Estima-se que, no músculo em repouso, a distância média do capilar à fibra muscular seja de 40 μm. No entanto, durante o exercício, essa distância se reduz para 20 μm ou menos.

NA CLÍNICA

O colesterol é um importante componente celular (p. ex., é componente fundamental das membranas). No entanto, a maior parte das células é incapaz de sintetizar o colesterol, que deve, portanto, ser obtido a partir do sangue. Normalmente, o colesterol é ingerido na dieta e transportado pela corrente sanguínea, associado a lipoproteínas. As lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) do sangue transportam o colesterol para as células, onde se ligam a receptores de LDL presentes na superfície. Uma vez ligados às LDLs, os receptores são aprisionados em "poços revestidos" e então endocitados em vesículas revestidas de clatrina. Os endossomos formados por esse processo removem as LDLs e reciclam os receptores de volta à superfície celular. As LDLs são, então, degradadas nos lisossomos, e o colesterol é disponibilizado para a célula. Defeitos nos receptores de LDL impedem a absorção celular de LDL. Pessoas com esse defeito têm níveis sanguíneos elevados de LDLs, frequentemente chamados de "colesterol ruim", pois está associado à formação de placas contendo colesterol na musculatura lisa da parede das artérias. Esse processo, chamado de aterosclerose, está associado a risco aumentado de infarto do miocárdio devido à oclusão das artérias coronárias.

GRADIENTE ELETROQUÍMICO

O **gradiente eletroquímico** (também chamado **diferença de potencial eletroquímico**) é usado para quantificar a força motriz que atua sobre a molécula, fazendo com que se mova através da membrana. O gradiente eletroquímico de qualquer molécula ($\Delta\mu_x$) é calculado como

● **Equação 1-4**

$$\Delta\mu_x = RT\,ln\frac{[X]_i}{[X]_e} + z_xFV_m$$

onde
R = constante do gás
T = temperatura em graus Kelvin
ln = logaritmo natural
$[X]_i$ = concentração de X no interior da célula
$[X]_e$ = concentração de X no exterior da célula
z_x = valência das moléculas carregadas
F = constante de Faraday
V_m = potencial de membrana

O gradiente eletroquímico é uma medida da energia livre disponível para realizar o trabalho útil de transportar a molécula através da membrana. Como se pode ver, o gradiente eletroquímico tem dois componentes. Um deles representa a energia no gradiente de concentração para X através da membrana **(diferença de potencial químico).** O segundo **(diferença de potencial elétrico)** representa a energia associada a moléculas carregadas em movimento (p. ex., íons) através da membrana, quando existe um potencial de membrana (*i. e.*, quando $V_m \neq 0$ mV). Assim, para o movimento da

glicose através de uma membrana, só é necessário considerar as concentrações de glicose dentro e fora da célula. No entanto, o movimento de K^+ através da membrana, por exemplo, seria determinado tanto pela concentração de K^+ dentro e fora da célula como pela voltagem da membrana (Fig. 1-7).

A Equação 1-4 pode ser usada para derivar a **equação de Nernst,** considerando-se a situação na qual a molécula se encontra em equilíbrio entre os dois lados da membrana (*i. e.*, $\Delta\mu = 0$).

● Equação 1-5a

$$0 = RT\,ln\frac{[X]_i}{[X]_e} + z_xFV_m$$

$$-RT\,ln\frac{[X]_i}{[X]_e} = z_xFV_m$$

$$V_m = -\frac{RT}{z_xF}\,ln\frac{[X]_i}{[X]_e}$$

Ou então

● Equação 1-5b

$$V_m = \frac{RT}{z_xF}\,ln\frac{[X]_e}{[X]_i}$$

O valor de V_m calculado pela equação de Nernst representa a condição de equilíbrio, sendo chamado de **potencial de equilíbrio de Nernst (E_x).** É importante observar que o potencial de equilíbrio de Nernst quantifica a energia no gradiente de concentração e expressa essa energia em milivolts. Por exemplo, para a célula ilustrada na Figura 1-7, *B*, a energia no gradiente de K^+ (E_k) é de 90,8 mV (fazendo com que o K^+ se mova para fora da célula). É um valor oposto, e de maior magnitude, que a energia na voltagem da membrana (V_m = –60 mV), que fará com que o K^+ entre na célula. Desse modo, esse gradiente eletroquímico fará com que o movimento resultante de K^+ através da membrana seja para fora da célula. Também se poderia dizer que a força motriz resultante para o K^+ ($V_m - E_k$) é de 30,8 mV (movendo o K^+ para fora da célula).

Na temperatura corporal normal (37°C), e substituindo-se o logaritmo natural por um logaritmo de base 10, a equação de Nernst pode ser escrita da seguinte maneira:

● Equação 1-6a

$$E_x = -\frac{61,5\,mV}{z_x}\,log\frac{[X]_i}{[X]_e}$$

ou

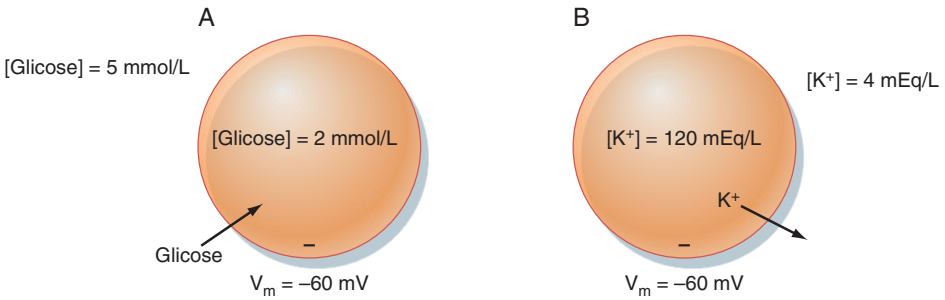
● Equação 1-6b

$$E_x = \frac{61,5\,mV}{z_x}\,log\frac{[X]_e}{[X]_i}$$

Essas são as formas mais utilizadas da equação de Nernst. Observando-se essas equações, fica claro que para íon univalente (p. ex., Na^+, K^+, Cl^-), diferença de concentração de 10 vezes através da membrana equivale, energeticamente, à diferença de potencial elétrico de 61,5 mV, e diferença de 100 vezes equivale a 123 mV. Da mesma forma, para um íon bivalente (p. ex., Ca^{++}), diferença de concentração de 10 vezes equivale à diferença de potencial elétrico de 30,7 mV, pois z é igual a 2 nessas equações.

Transporte Ativo e Passivo

Quando o movimento final de uma molécula através da membrana ocorre na direção prevista pelo gradiente eletroquímico, o movimento é chamado de **transporte passivo.** Assim, nos exemplos ilustrados na Figura 1-7, o movimento de glicose para dentro da célula e o de K^+



$$\Delta\mu = RT\,ln\frac{[2\ mmol/L]}{[5\ mmol/L]} \qquad \Delta\mu = RT\,ln\frac{[120\ mEq/L]}{[4\ mEq/L]} + (1)F(-60\ mV) = -90,8\ mV$$

$$\Delta\mu_x = RT\ \ln\frac{[X]_i}{[X]_o} + z_xFV_m$$

● **Figura 1-7.** Gradientes eletroquímicos e transporte celular de moléculas. **A,** Como a glicose não é carregada, seu gradiente eletroquímico é determinado somente por seu gradiente de concentração através da membrana. Como ilustrado, o gradiente de concentração da glicose deverá mover a glicose para dentro da célula. **B,** Como o K^+ tem carga, seu gradiente eletroquímico é determinado tanto por seu gradiente de concentração como pela voltagem da membrana (V_m). A energia do gradiente de concentração, determinada pela equação de Nernst, é de 90,8 mV (movendo o K^+ para fora da célula). A voltagem da membrana, que é de –60 mV, tenderá a levar o K^+ para dentro da célula. O gradiente eletroquímico, ou força motriz resultante, é de 30,8 mV, movendo o K^+ para fora da célula.

para fora da célula seria considerado transporte passivo. Também se diz que o transporte passivo é aquele que "acompanha o gradiente eletroquímico". Por outro lado, se o movimento final de uma molécula através da membrana ocorre no sentido oposto ao previsto pelo gradiente eletroquímico, é chamado de **transporte ativo.** Também se diz que o transporte ativo vai "contra o gradiente eletroquímico".

Quando consideramos as diversas classes de proteínas de transporte da membrana plasmática, o movimento de H_2O através dos canais de água é processo passivo (ver adiante), assim como o movimento de íons através de canais iônicos e o transporte de moléculas por meio de uniportadores (p. ex., transporte de glicose por meio de GLUT1). Os transportadores dependentes de ATP podem usar a energia do ATP para impulsionar o transporte de moléculas (p. ex., Na^+,K^+-ATPase). Como o transporte está associado, diretamente, à hidrólise do ATP, é chamado de **transporte ativo primário.** Os carreadores de solutos que associam o movimento de duas ou mais moléculas muitas vezes transportam uma ou mais moléculas contra seus respectivos gradientes eletroquímicos usando a energia do gradiente eletroquímico das outras moléculas para impulsionar esse transporte. Quando isso ocorre, diz-se que as moléculas transportadas contra seu gradiente eletroquímico são movidas por mecanismos **ativos secundários** (Fig. 1-8).

OSMOSE E PRESSÃO OSMÓTICA

O movimento de água através das membranas celulares ocorre pelo processo de **osmose.** O movimento de água é passivo, e a força motriz para esse movimento é a diferença de pressão osmótica entre os dois lados da membrana celular. A Figura 1-9 ilustra o conceito de osmose e a medição da pressão osmótica de uma solução.

A **pressão osmótica** é determinada unicamente pelo número de moléculas presentes na solução. Não depende de outros fatores, como o tamanho das moléculas, sua massa ou natureza química (p. ex., valência). A pressão osmótica (π), medida em atmosferas (atm), é calculada pela **Lei de van't Hoff** da seguinte maneira:

● Equação 1-7

$$\pi = nCRT$$

onde
n = número de partículas dissociáveis por molécula
C = concentração total do soluto
R = constante do gás
T = temperatura em graus Kelvin

Para moléculas que não se dissociam na água, como a glicose ou a ureia, uma solução contendo 1 mmol/L desses solutos a 37°C exercerá pressão osmótica de $2{,}54 \times 10^{-2}$ atm, calculando-se a Equação 1-7 com os seguintes valores:

n = 1
C = 0,001 mol/L
R = 0,082 atm L/mol °K
T = 310°K

Como 1 atm equivale a 760 mmHg, no nível do mar, o π dessa solução também pode ser expresso por 19,3 mmHg. A pressão osmótica também pode ser expressa em termos de osmolaridade (ver a seguir). Assim, independentemente do tipo de molécula, uma solução contendo 1 mmol/L de soluto exerce pressão osmótica de 1 mOsm/L.

Para as moléculas que se dissociam em solução, o valor de n na Equação 1-7 será diferente de 1. Por exemplo, uma solução de 150 mmol/L de NaCl tem osmolaridade de aproximadamente 300 mOsm/L, porque cada molécula de NaCl se dissocia, formando íons Na^+ e Cl^- (ou seja, n = 2).* Se a dissociação de uma molécula nos íons que a compõem não for completa, n não será um número natural. Da mesma forma, a osmolaridade de qualquer solução pode ser calculada da seguinte maneira:

● Equação 1-8

Osmolaridade = Concentração × Número de partículas dissociáveis

mOsm/L = mmol/L × Número de partículas/mol

Osmolaridade *versus* Osmolalidade

Os termos **osmolaridade** e **osmolalidade** são confundidos e permutados com frequência. A osmolaridade se refere à pressão osmótica gerada pelas moléculas de soluto dissolvidas em 1 L de solvente, enquanto a osmolalidade representa o número de moléculas dissolvidas em 1 kg de solvente. Nas soluções diluídas, a diferença entre a osmolaridade e a osmolalidade é insignificante. A medida da osmolalidade depende da temperatura, porque o volume do solvente varia conforme a temperatura (*i. e.*, o volume é maior nas temperaturas mais elevadas). Já a osmolalidade, que se baseia na massa do solvente, independe da temperatura. Por isso, a osmolalidade é a medida preferencial nos sistemas biológicos, sendo utilizada neste livro e medida em Osm/kg H_2O. Como as soluções fisiológicas se encontram diluídas, e como a água é o solvente, a osmolalidade é expressa em miliosmoles por quilograma de água (mOsm/kg H_2O).

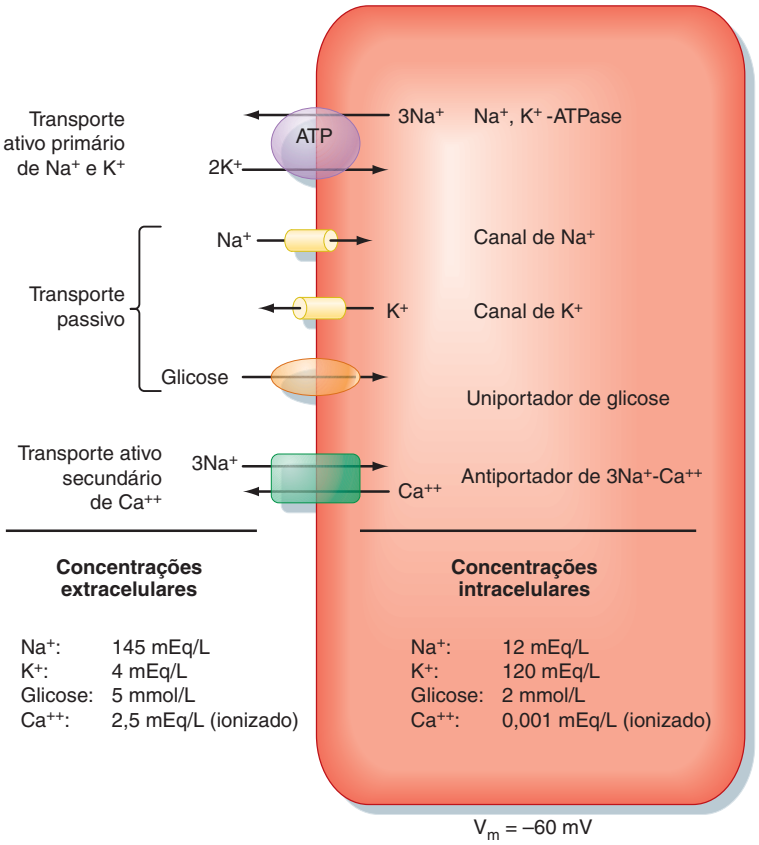
A Tabela 1-4 mostra a relação entre peso molecular, equivalência e osmoles de diversas moléculas fisiologicamente importantes.

Tonicidade

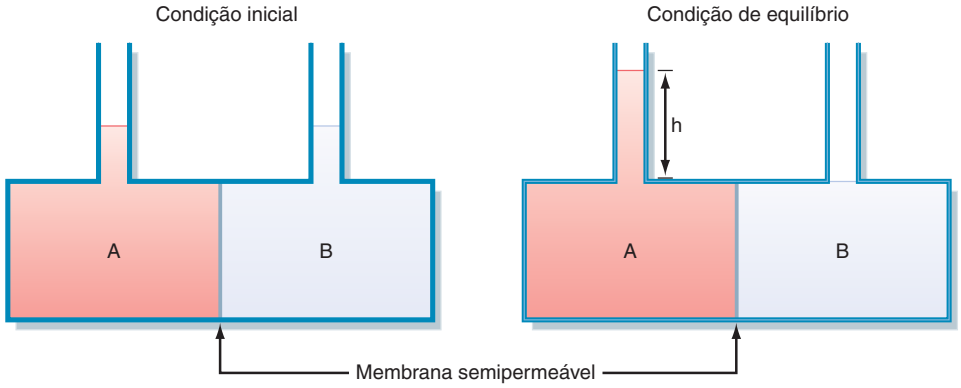
A tonicidade de uma solução está relacionada a seu efeito no volume de uma célula. As soluções que não alteram o volume da célula são chamadas **isotônicas.** Uma solução **hipotônica** faz com que a célula fique inchada, enquanto uma solução **hipertônica** provoca a redução do volume da célula. Apesar de estar relacionada à osmolalidade, a tonicidade também leva em consideração a capacidade das moléculas da solução de cruzar a membrana celular.

Considere duas soluções: uma solução de sacarose de 300 mmol/L e outra de ureia de 300 mmol/L. Ambas têm osmolalidade de 300 mOsm/kg H_2O, sendo, portanto, consideradas **isosmóticas** (*i. e.*, têm a mesma osmolalidade). Quando colocamos eritrócitos nessas soluções, a título de exemplo, consideremos que os eritrócitos tenham osmolalidade de 300 mOsm/kg H_2O em seu líquido intracelular, os que forem colocados na sacarose manterão seu volume normal, enquanto os

*O NaCl não se dissocia completamente na água. O valor de n é de 1,88, e não 2. No entanto, o valor 2 é frequentemente utilizado para simplificar o cálculo.



● **Figura 1-8.** Exemplos de diversos transportadores de membrana, ilustrando o transporte ativo primário e secundário e o transporte passivo. Maiores detalhes no texto.



● **Figura 1-9.** Representação esquemática do movimento osmótico da água e da geração de pressão osmótica. Os compartimentos A e B estão separados por uma membrana semipermeável (*i. e.*, muito permeável à água, porém impermeável ao soluto). O compartimento A contém um soluto, enquanto o compartimento B contém apenas água destilada. Ao longo do tempo, a água se moverá, por osmose, do compartimento B para o compartimento A. (Observação: Esse movimento de água é movido pelo gradiente de concentração da água. Devido à presença de partículas do soluto no compartimento A, a concentração de água nesse compartimento é menor do que no compartimento B. Consequentemente, a água se move através da membrana semipermeável do compartimento B para o compartimento A, a favor de seu gradiente.) Isso eleva o nível de líquido no compartimento A e reduz o nível no compartimento B. No ponto de equilíbrio, a pressão hidrostática exercida pela coluna de água (h) interromperá o movimento de água do compartimento B para o compartimento A. Essa pressão terá valor igual, em sentido oposto, à pressão osmótica exercida pelas partículas do soluto no compartimento A. (Redesenhado de Koeppen BM, Stanton BA: Renal Physiology, 4th ed. St. Louis, Mosby, 2006.)

NO NÍVEL CELULAR

As células epiteliais que revestem o trato gastrointestinal (intestino delgado) e que formam os túbulos proximais dos rins transportam glicose. No trato gastrointestinal, a glicose é absorvida a partir dos alimentos ingeridos. Nos rins, os túbulos proximais reabsorvem a glicose filtrada pelos glomérulos, impedindo assim sua perda na urina. A captação da glicose para o interior da célula epitelial, a partir da luz do intestino delgado e dos túbulos proximais, se dá por meio de processo ativo secundário que envolve os simportadores de Na^+-glicose SGLT1 e SGLT2. O SGLT2 transporta uma molécula de glicose juntamente com um íon Na^+; a absorção ativa secundária de glicose utiliza a energia do gradiente eletroquímico do Na^+ (para o interior da célula). Utilizando a equação para o cálculo do gradiente eletroquímico, conforme rearranjada a seguir, e presumindo um potencial de membrana (V_m) de –60 mV e um gradiente de 10 vezes na [Na^+] entre os dois lados da membrana, o SGLT2 geraria um gradiente de glicose de aproximadamente 100 vezes.

$$\frac{[\text{Glicose}]_i}{[\text{Glicose}]_o} = \frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i} \times 10 - V_m / 61{,}5\ \text{mV}$$

Assim, se a [glicose] intracelular fosse de 2 mmol/L, a célula seria capaz de reduzir a [glicose] luminal para aproximadamente 0,02 mmol/L. No entanto, por aumentar o número de íons Na^+ transportados pela glicose de 1 para 2, o SGLT1 é capaz de gerar gradiente de glicose de cerca de 10.000 vezes.

$$\frac{[\text{Glicose}]_i}{[\text{Glicose}]_o} = \left(\frac{[Na^+]_o}{[Na^+]_i}\right)^2 \times 10 - 2V_m / 61{,}5\,\text{mV}$$

Novamente, presumindo-se uma [glicose] intracelular de 2 mmol/L, o SGLT1 seria capaz de remover praticamente toda a glicose da luz do intestino delgado ou do túbulo proximal (gerando uma [glicose] luminal de ≈ 0,0002 mmol/L).

NA CLÍNICA

A gravidade específica da urina é ocasionalmente medida em ambientes clínicos, sendo usada para avaliar a capacidade renal de concentração da urina. A gravidade específica da urina varia em proporção à sua osmolalidade. No entanto, como a gravidade específica depende tanto do número de moléculas como de seu peso, a relação entre a gravidade específica e a osmolalidade nem sempre é previsível. Por exemplo, pacientes que recebem injeções de contraste radiológico (peso molecular > 500 g/mol) para exames de raios X podem apresentar altos valores de gravidade específica da urina (1,040 a 1,050), embora a osmolalidade urinária seja semelhante à do plasma (p. ex., 300 mOsm/kg H_2O).

que forem colocados na ureia ficarão inchados, acabando por se romper. Assim, a solução de sacarose é isotônica, e a de ureia é hipotônica. Os efeitos distintos dessas soluções sobre o volume dos eritrócitos estão relacionados às diferentes permeabilidades da membrana plasmática à sacarose e à ureia. A membrana dos eritrócitos contém uniportadores para a ureia. Portanto, a ureia cruza facilmente a membrana celular (*i. e.*, a membrana é permeável à ureia), movida pelo gradiente de concentração (*i. e.*, [ureia] extracelular > [ureia] intracelular). Por outro lado, a membrana dos eritrócitos não contém transportadores de sacarose, de modo que esta não consegue entrar na célula (*i. e.*, a membrana é impermeável à sacarose).

Para ser capaz de exercer pressão osmótica através de uma membrana, a molécula não deve cruzá-la. Como a membrana dos eritrócitos é impermeável à sacarose, ela exerce pressão osmótica de valor igual à pressão osmótica gerada pelo conteúdo do eritrócito em sentido oposto (neste caso, 300 mOsm/kg H_2O). Por outro lado, a ureia cruza facilmente a membrana celular do eritrócito, não sendo capaz de exercer pressão osmótica para equilibrar a que é gerada pelos solutos intracelulares do eritrócito. Consequentemente, a sacarose é considerada um **osmol efetivo,** enquanto a ureia é um **osmol inefetivo.**

Para que o efeito da permeabilidade da membrana à molécula seja levado em consideração no cálculo da pressão osmótica, é necessário reescrever a Equação 1-7 da seguinte maneira:

Equação 1-9

$$\pi = \sigma(\text{nCRT})$$

onde σ é o **coeficiente de reflexão** ou **coeficiente osmótico** e π é a medida da capacidade relativa da molécula de cruzar a membrana celular.

Para uma molécula capaz de cruzar livremente a membrana celular, como a ureia no exemplo citado, σ = 0, não sendo exercida qualquer pressão osmótica efetiva (*i. e.*, a ureia é um osmol inefetivo para os eritrócitos). Por outro lado, σ = 1 para solutos incapazes de cruzar a membrana celular (*i. e.*, sacarose), que são, então, chamados de osmóis efetivos. Muitas moléculas não são completamente capazes nem completamente incapazes de cruzar as membranas celulares (*i. e.*, $0 < \sigma < 1$); portanto, a pressão osmótica que geram é apenas fração da que se poderia esperar com base na concentração da molécula na solução.

Pressão Oncótica

A pressão oncótica é a pressão osmótica gerada por grandes moléculas (especialmente proteínas) na solução. Como ilustrado na Figura 1-10, a magnitude da pressão osmótica gerada por solução proteica não segue a lei de van't Hoff. A causa dessa relação anômala, entre a concentração de proteínas e a pressão osmótica, não é inteiramente compreendida, mas parece estar relacionada ao tamanho e à forma da molécula proteica. Por exemplo, a correlação com a lei de van't Hoff é mais precisa no caso de pequenas proteínas globulares do que no caso de grandes moléculas proteicas.

Tabela 1-4. Unidades de medida de substâncias fisiologicamente significativas

Substância	Peso Atômico/Molecular	Equivalentes/mol	Osmoles/mol
Na^+	23,0	1	1
K^+	39,1	1	1
Cl^-	35,4	1	1
HCO_3^-	61,0	1	1
Ca^{++}	40,1	2	1
Fosfato (P_i)	95,0	3	1
NH_4^+	18,0	1	1
NaCl	58,4	2*	2†
$CaCl_2$	111	4‡	3
Glicose	180		1
Ureia	60		1

*Um equivalente de cada íon Na^+ e Cl^-.
†O NaCl não se dissocia completamente em solução. A verdadeira relação osmoles/mol é de 1,88. No entanto, o valor 2 é frequentemente utilizado para simplificar o cálculo.
‡O Ca^{++} contribui com dois equivalentes, assim como os dois íons Cl^-.

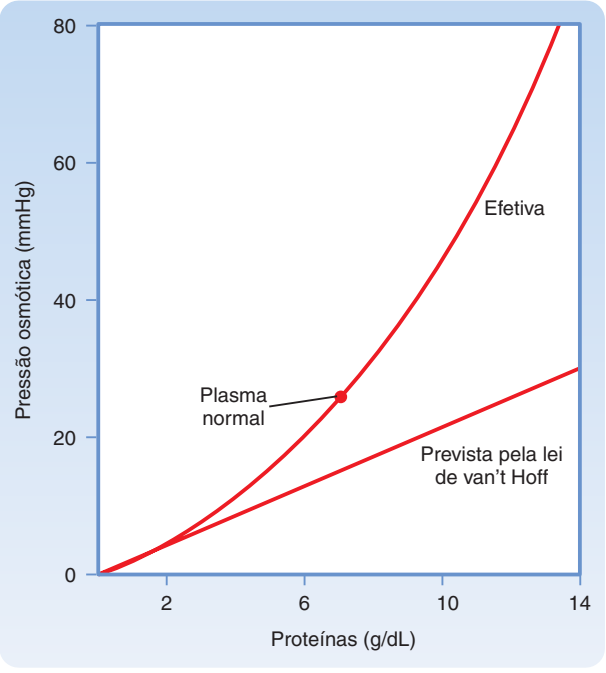


Figura 1-10. Relação entre a concentração de proteínas plasmáticas em solução e a pressão osmótica (pressão oncótica) por elas gerada. A concentração de proteínas está expressa como g/dL. A concentração normal de proteínas plasmáticas está indicada. Observe como a pressão gerada efetiva excede a que é prevista pela lei de van't Hoff. (Redesenhado de Koeppen BM, Stanton BA: Renal Physiology, 4th ed. St. Louis, Mosby, 2006.)

A pressão oncótica exercida por proteínas no plasma humano tem o valor normal de aproximadamente 26 a 28 mmHg. Embora essa pressão pareça pequena quando considerada em termos de pressão osmótica (28 mmHg ≈ 1,4 mOsm/kg H_2O), trata-se de força importante, envolvida no movimento de líquido através dos capilares (Capítulo 17).

Gravidade Específica

A concentração total de todas as moléculas, em uma solução, também pode ser medida pela gravidade específica. Esta é definida como o peso de um volume de solução dividido pelo peso de um mesmo volume de água destilada. Assim, a gravidade específica da água destilada é igual a 1. Como os líquidos biológicos contêm diversas moléculas distintas, eles têm gravidades específicas maiores que 1. Por exemplo, o plasma humano normal tem gravidade específica na faixa de 1,008 a 1,010.

CONCEITOS-CHAVE

1. A membrana plasmática é bicamada lipídica, composta por fosfolipídios e colesterol, na qual se insere ampla gama de proteínas. Uma classe dessas proteínas da membrana (proteínas de transporte da membrana ou transportadores) está envolvida no transporte seletivo e regulado de moléculas para dentro e fora da célula. Entre esses transportadores encontram-se os canais de água (aquaporinas), canais iônicos, carreadores de solutos e transportadores dependentes de ATP.
2. A passagem de moléculas pela membrana plasmática através de canais iônicos ou por meio de carreadores de solutos é impulsionada por gradientes de concentração química e diferenças de potencial elétrico (somente para as moléculas carregadas). O gradiente eletroquímico é usado para quantificar essa força motriz. Os transportadores dependentes de ATP utilizam a energia do ATP para transportar moléculas através da membrana; esses transportadores, frequentemente, estabelecem gradientes químicos e elétricos, que impulsionam, então, o transporte de outras moléculas através de canais, ou por meio de carreadores de solutos. O movimento de água através das aquaporinas é impulsionado pela diferença de pressão osmótica entre os dois lados da membrana.
3. O transporte através da membrana é classificado como passivo ou ativo. O transporte passivo des-

creve o movimento de moléculas conforme previsto, a partir do gradiente eletroquímico dessa molécula. O transporte ativo representa o transporte em sentido contrário ao gradiente eletroquímico. O transporte ativo divide-se ainda em transporte ativo primário e secundário. O transporte ativo primário descreve o transporte associado diretamente à hidrólise do ATP (p. ex., transportadores dependentes de ATP). O transporte ativo secundário ocorre nos carreadores de solutos conjugados, nos quais o movimento passivo de uma ou mais moléculas impulsiona o transporte ativo de outras moléculas (p. ex., simportador de Na^+-glicose, antiportador de Na^+-H^+).

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 2

Homeostasia dos Líquidos Corporais

A função celular normal requer que a composição intracelular de íons, de pequenas moléculas, da água, do pH e de diversas outras substâncias se mantenha dentro de limite estreito. Isto é realizado pelo transporte de diversas substâncias e de água para dentro e fora da célula, utilizando-se as proteínas de transporte da membrana descritas no Capítulo 1. Além disso, a cada dia são ingeridos alimentos e água, e os produtos do metabolismo são excretados do organismo. Em pessoa saudável, isso se dá sem que ocorram mudanças significativas do volume dos líquidos corporais ou em sua composição. Essa manutenção de um estado estável*, no qual o volume e a composição dos líquidos corporais se mantêm constantes, apesar do acréscimo e da eliminação de água e solutos do organismo, reflete, em grande parte, a função das células epiteliais. Estas células, que constituem a interface entre o ambiente interno do organismo e o mundo exterior, sendo responsáveis por manter constantes o volume e a composição do líquido que banha todas as células (*i. e.*, o **líquido extracelular [LEC]**). O LEC, por sua vez, ajuda a manter um ambiente intracelular constante.

A capacidade do organismo de manter constantes o volume e a composição do **líquido intracelular (LIC)** e do LEC constitui processo complexo que envolve todos os sistemas orgânicos do organismo. O transporte, pelas células epiteliais do trato gastrointestinal, rins e pulmões, controla tanto a ingesta como a excreção de diversas substâncias e da água. O sistema cardiovascular leva nutrientes às células e tecidos e remove os produtos do metabolismo. Por fim, os sistemas nervoso e endócrino regulam e integram essas importantes funções.

Com o intuito de apresentar uma base que permita o estudo posterior dos sistemas orgânicos, este capítulo apresenta um sumário do conceito de estado estável, revê o volume e a composição normais dos líquidos corporais e descreve o modo como as células mantêm sua composição e volume intracelulares. Além disso, foi incluída uma apresentação sobre o modo como as células geram e mantêm um potencial de membrana, o que é fundamental para que se compreenda a função das células excitáveis (p. ex., neurônios e células musculares). Por fim, como as células epiteliais são fundamentais para o processo de regulação do volume e da composição dos líquidos corporais, serão revistos os princípios do transporte de solutos e água por essas células.

*Nota do Revisor Científico (N. R. C.): No original Steady State, essa expressão denota um estado funcional de estabilidade, embora estejam atuando forças que tendem a modificá-lo, de aumento e de diminuição, de direção etc. No exemplo usado pelo autor, uma represa, com determinada profundidade, não passa por qualquer alteração de seu nível (e, portanto, de sua profundidade) quando todos os meios que a aumentam (com água, rios, chuva etc.) forem iguais e opostos nos que a drenam (vazadouros e vaporação etc). O ponto crítico desse conceito é sua invariabilidade no tempo.

CONCEITO DE ESTADO ESTÁVEL

O conceito de estado de equilíbrio pode ser ilustrado considerando-se um rio no qual foi construída uma represa, gerando um lago artificial. A cada dia, água entra no lago, a partir dos diversos córregos e rios que o alimentam. Além disso, a chuva e a neve também trazem água. Ao mesmo tempo, o lago perde água pelos vertedouros da represa e pelo processo de evaporação. Para que o nível de água se mantenha constante (*i. e.*, no estado estável balanceado), a adição de água, independentemente da fonte, deve ser exatamente igual à quantidade de água perdida por qualquer via. Como a adição de água e a perda por evaporação não são fáceis de controlar, a única maneira de se manter constante o nível do lago é regulando-se a quantidade de água que poderá passar pelos vertedouros. Para que o sistema possa funcionar, deve haver um **"ponto de ajuste"** (*set point*), ou seja, um valor determinado para o nível ideal de água no lago. Também deve haver algum modo de se medir desvios a partir do ponto de ajuste, como, por exemplo, medida da profundidade do lago. Finalmente, deve haver um mecanismo, ou **"efetor",** que regule a quantidade de água que deixa o lago pelos vertedouros. Neste exemplo, o operador da represa, que controla os vertedouros, é esse efetor.

Quase todas as substâncias do organismo cujas quantidades ou concentrações devem ser mantidas dentro de limites estreitos têm um ponto de ajuste, mecanismos para monitorar desvios a partir de tal ponto e mecanismos efetores para manter constantes as quantidades ou concentrações dessas substâncias no organismo, ou seja, para mantê-las no estado estável balanceado.

Mantendo a analogia com a represa e o lago, considere a manutenção do estado estável balanceado da água em seres humanos (maiores detalhes no Capítulo 34). A cada dia são ingeridos volumes diversos de líquido, e água é produzida pelo metabolismo celular. É importante notar que a quantidade de água adicionada ao organismo, a cada dia não, é constante, embora possa ser parcialmente regulada pelo mecanismo da sede. Além disso, o organismo perde água pela respiração, pelo suor e pelas fezes. A quantidade de água perdida por essas vias também varia com o tempo, dependendo da frequência respiratória, da atividade física, da temperatura ambiente e da presença ou ausência de diarreia. A única via regulada de excreção de água do organismo são os rins. O corpo mantém o balanço do estado estável da água assegurando-se de que a quantidade de água, adicionada a cada dia, seja precisamente balanceada pela quantidade perdida ou excretada.

O organismo monitora a quantidade de água que contém por meio das variações da osmolalidade do LEC. Quando é adicionada água em excesso ao organismo, a osmolalidade do LEC diminui. Por outro lado,

quando o organismo perde água em excesso, a osmolalidade aumenta. As células do hipotálamo, no cérebro, monitoram as variações da osmolalidade do LEC em relação ao ponto de ajuste de cada pessoa, determinado geneticamente. Quando ocorrem desvios a partir do ponto de ajuste, são ativados sinais neurais e hormonais (*i. e.*, efetores). Por exemplo, quando a osmolalidade do LEC aumenta, são enviados sinais neurais para outra região do hipotálamo, que estimula a sensação de sede. Ao mesmo tempo, a hipófise posterior secreta o hormônio antidiurético (HAD), que atua nos rins reduzindo a excreção de água. Assim, a ingesta de água é reduzida ao mesmo tempo que se reduz sua perda do organismo, e a osmolalidade do LEC retorna ao ponto de ajuste. Quando a osmolalidade do LEC diminui, a sede é inibida, assim como a secreção de HAD, o que resulta na redução da ingesta de água e no aumento de sua excreção pelos rins. Novamente, essas ações fazem com que a osmolalidade do LEC retorne ao ponto de ajuste.

ASPECTOS GERAIS DOS COMPARTIMENTOS INTRA E EXTRACELULAR

Definições e Volumes dos Compartimentos dos Líquidos Corporais

A água constitui, aproximadamente, 60% do peso corporal; a variabilidade desse valor entre as pessoas depende da quantidade de tecido adiposo. Como o conteúdo de água do tecido adiposo é menor que o dos demais tecidos, maiores quantidades de tecido adiposo reduzem a fração do peso corporal total atribuída à água. A porcentagem de peso corporal atribuída à água também varia com a idade. Em recém-nascidos, é de aproximadamente 75%. Com 1 ano de idade, o bebê já atingiu o valor adulto de 60%.

Como ilustrado na Figura 2-1, a **água corporal total** se distribui entre dois compartimentos principais, divididos pela membrana celular.* O compartimento **intracelular** é o maior dos dois, contendo aproximadamente dois terços da água corporal total. O terço restante está contido no compartimento **extracelular.** Expressos como porcentagens do peso corporal, os volumes de água corporal total, LIC e LEC, são:

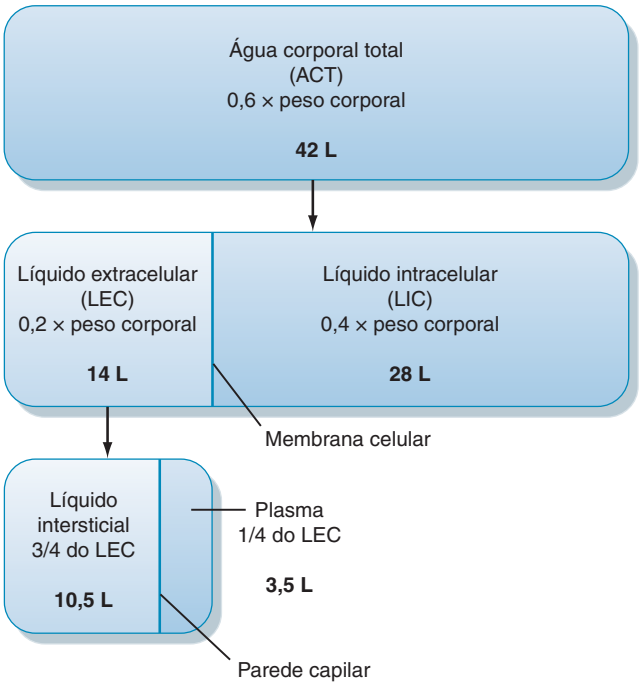
Água corporal total = 0,6 × Peso corporal
LIC = 0,4 × Peso corporal
LEC = 0,2 × Peso corporal

O líquido do compartimento extracelular se divide ainda no **líquido intersticial** e no **plasma,** que são separados pela parede capilar. O líquido intersticial banha as células dos diversos tecidos do corpo, sendo responsável por três quartos do volume do LEC. Este inclui a água contida nos ossos, no tecido conjuntivo denso e no líquido cefalorraquidiano. O plasma representa o quarto restante do LEC. Sob certas condições patológicas, parte do líquido pode se acumular dentro do chamado "terceiro espaço". Coleções de líquido no terceiro espaço fazem parte do LEC e incluem, por exemplo, o acúmulo de líquido na cavidade peritoneal **(ascite)** de pessoas com doenças hepáticas.

*Neste e em todos os cálculos subsequentes, presume-se que 1 L de líquido (p. ex., LIC e LEC) tem massa de 1 kg. Isso permite a conversão de medidas de peso corporal em volume de líquidos corporais.

Composição dos Compartimentos de Líquido Corporal

A Tabela 2-1 resume a composição do LEC e do LIC para diversos íons e moléculas importantes. Como discutido em detalhes mais adiante, a composição do LIC é mantida pela ação de diversas proteínas de transporte da membrana específicas. O principal desses transportadores é a Na^+,K^+-ATPase, que converte a energia do ATP em gradientes iônicos e elétricos, que, por sua vez, podem ser usados para impulsionar o transporte de outros íons e moléculas.



● **Figura 2-1.** Relações entre os volumes dos diversos compartimentos corporais. Os valores nominais apresentados se referem a uma pessoa que pesa 70 kg. (Modificado de Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA: Berne & Levy's Principles of Physiology, 4th ed. St. Louis, Mosby, 2006.)

● **Tabela 2-1. Composição Iônica de uma Célula Típica**

	Líquido Extracelular	Líquido Intracelular
Na^+ (mEq/L)	135-147	10-15
K^+ (mEq/L)	3,5-5,0	120-150
Cl^- (mEq/L)	95-105	20-30
HCO_3^- (mEq/L)	22-28	12-16
Ca^{++} (mmol/L)*	2,1-2,8 (total) 1,1-1,4 (ionizado)	≈ 10^{-7} (ionizado)
P_i (mmol/L)*	1,0-1,4 (total) 0,5-0,7 (ionizado)	0,5-0,7 (ionizado)

*Ca^{++} e P_i ($H_2PO_4^-$/HPO_4^{-2}) se ligam a proteínas e outras moléculas orgânicas. Além disso, grandes quantidades de Ca^{++} podem ser sequestradas no interior das células. Boa parte do P_i presente nas células está na forma de moléculas orgânicas (p. ex., ATP).

A composição do plasma e do líquido intersticial é semelhante, pois são separados apenas pelo endotélio capilar, uma barreira livremente permeável aos íons e moléculas pequenas. A principal diferença entre o líquido intersticial e o plasma é o fato de este conter quantidade significativamente maior de proteínas. Embora essa concentração diferencial de proteínas seja capaz de afetar a distribuição de cátions e ânions entre os dois compartimentos, em virtude do efeito de Gibbs-Donnan (ver mais detalhes adiante), tal efeito é pequeno, e a composição iônica do líquido intersticial e do plasma pode ser considerada idêntica.

Devido à sua abundância no LEC, o Na^+ (e os íons que o acompanham, principalmente Cl^- e HCO_3^-) é o principal determinante da osmolalidade desse compartimento. Assim, podem-se estimar, aproximadamente, a osmolalidade do LEC simplesmente duplicando a concentração de sódio, $[Na^+]$. Por exemplo, se colhermos uma amostra de sangue de uma pessoa e a $[Na^+]$ do plasma for de 145 mEq/L, podemos estimar a osmolalidade da seguinte maneira:

● Equação 2-1

$$\text{Osmolalidade plasmática} = 2([Na^+] \text{ plasmática}) = 290 \text{ mOsm/kg } H_2O$$

Como a água se encontra em equilíbrio osmótico através do endotélio capilar e da membrana plasmática das células, a medida da osmolalidade plasmática também fornece uma medida da osmolalidade do LEC e do LIC.

Trocas de Líquido entre o LIC e o LEC

A água se move com liberdade, e frequentemente com velocidade, entre os diversos compartimentos. Duas forças determinam esse movimento: a pressão hidrostática e a pressão osmótica. A pressão hidrostática gerada pelo bombeamento cardíaco (e pelo efeito da gravidade sobre a coluna de sangue no vaso) e a pressão osmótica exercida pelas proteínas plasmáticas (pressão oncótica) são importantes determinantes do movimento de líquido através da parede capilar (Capítulo 17). Por outro lado, como não há gradientes de pressão hidrostática entre os dois lados da membrana celular, somente as diferenças de pressão osmótica entre o LIC e o LEC causam o movimento de líquido para dentro e fora das células.

As diferenças de pressão osmótica entre o LEC e o LIC são responsáveis pelo movimento de líquido entre esses compartimentos. Como a membrana plasmática celular contém canais de água (aquaporinas), a água cruza facilmente a membrana. Assim, variação da osmolalidade do LIC ou do LEC resulta no rápido movimento (*i. e.*, em minutos) de água entre esses compartimentos. Portanto, a não ser durante alterações transitórias, os compartimentos intra e extracelular ficam em equilíbrio osmótico.

Ao contrário do movimento de água, o movimento de íons através das membranas celulares é mais variável de uma célula para outra, dependendo da presença de proteínas de transporte específicas (ver adiante). Consequentemente, como primeira aproximação, pode-

NA CLÍNICA

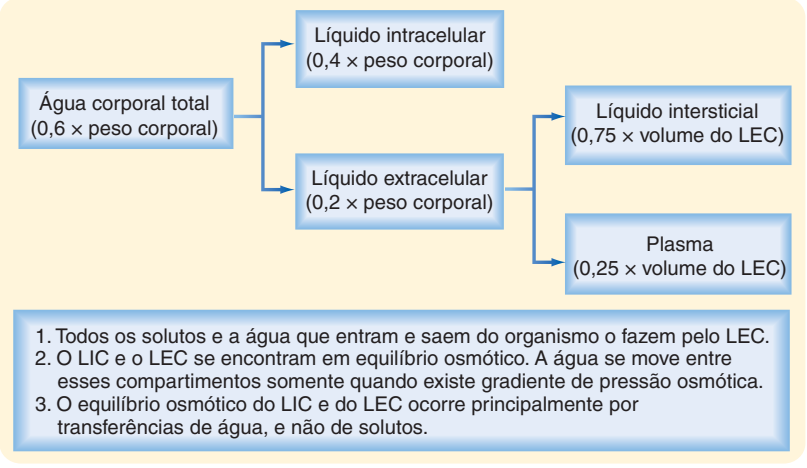
Nas situações clínicas, obtém-se estimativa mais precisa da osmolalidade plasmática e, portanto, da osmolalidade do LEC e do LIC considerando-se os osmoles contribuídos pela glicose e pela ureia, pois estes são os próximos solutos mais abundantes no LEC (os demais componentes do LEC só contribuem com poucos miliosmoles adicionais). Portanto, a osmolalidade plasmática pode ser estimada da seguinte maneira:

$$\text{Osmolalidade plasmática} = 2([Na^+] \text{ plasmática}) + \frac{[\text{Glicose}]}{18} + \frac{[\text{Ureia}]}{2{,}8}$$

As concentrações de glicose e ureia são expressas em unidades de mg/dL (a divisão por 18 para a glicose e por 2,8 para a ureia* permite converter as unidades de mg/dL para mmol/L e, portanto, para mOsm/kg H_2O). Essa estimativa da osmolalidade plasmática é especialmente útil quando lidamos com pacientes com a [glicose] plasmática elevada, secundária do diabetes melito, e em pacientes com insuficiência renal crônica cuja [ureia] plasmática esteja elevada.

*A [ureia] plasmática pode ser medida como a quantidade de nitrogênio na molécula de ureia, ou nitrogênio ureico sanguíneo (*blood urea nitrogen* — BUN).

● Figura 2-2. Princípios da análise da transferência de líquido entre o LEC e o LIC.



NA CLÍNICA

Procedimentos neurocirúrgicos e acidentes vasculares encefálicos (derrames) frequentemente resultam no acúmulo de líquido intersticial no cérebro (*i. e.*, edema) e no inchaço dos neurônios. Como o cérebro se encontra encerrado dentro do crânio, o edema pode elevar a pressão intracranial, prejudicando assim a função neuronal, o que pode levar, por fim, ao coma e à morte. A barreira hematoencefálica, que separa o líquido cefalorraquidiano e o líquido intersticial cerebral do sangue, é livremente permeável à água, mas não permite a passagem da maior parte das demais substâncias. Por isso o excesso de líquido no tecido cerebral pode ser removido impondo-se um gradiente osmótico através da barreira hematoencefálica. Para isso pode ser usado o manitol, um açúcar (de peso molecular 182 g/mol) que não cruza facilmente a barreira hematoencefálica nem as membranas celulares (dos neurônios, assim como das demais células do organismo). Portanto, o manitol é um osmol efetivo, e sua infusão intravenosa resulta no movimento de líquido para fora do tecido cerebral por osmose.

NA CLÍNICA

Os transtornos hidroeletrolíticos são vistos com frequência na prática clínica (p. ex., em pacientes com vômitos ou diarreia, ou ambos). Na maioria dos casos, são transtornos autolimitados, e a correção do desequilíbrio ocorre sem que seja necessária qualquer intervenção. No entanto, nos transtornos mais graves ou prolongados pode ser necessária a terapia de reposição hídrica, que pode ser administrada por via oral, utilizando-se soluções especiais de eletrólitos, ou por via intravenosa.

Há diversas formulações disponíveis de soluções intravenosas. O tipo de líquido administrado a um paciente em particular deve ser determinado por suas necessidades. Por exemplo, se for necessário aumentar o volume vascular do paciente, infunde-se solução contendo substâncias que não cruzem facilmente a parede capilar (p. ex., soluções de proteína ou dextrano a 5%). A pressão oncótica gerada pelas moléculas de albumina retém o líquido no compartimento vascular, expandindo assim seu volume. A expansão do LEC é, normalmente, realizada usando-se soluções salinas isotônicas (p. ex., NaCl a 0,9%, ou solução de Ringer-lactato). Como já foi observado, a administração de solução isotônica de NaCl não resulta na formação de gradiente de pressão osmótica entre os dois lados das membranas plasmáticas das células. Portanto, todo o volume da solução infundida permanecerá no LEC. Os pacientes cujos líquidos corporais estejam hiperosmóticos precisam de soluções hipotônicas (p. ex., NaCl a 0,45% ou dextrose a 5%). A administração de solução de dextrose a 5% é equivalente à infusão de água destilada, pois a dextrose acaba sendo metabolizada, formando CO_2 e água. A administração desses líquidos aumenta o volume do LIC e do LEC. Por fim, os pacientes cujos líquidos corporais estão hipotônicos precisam de soluções hipertônicas, que tipicamente contêm NaCl (a 3% ou 5%). Tais soluções expandem o volume do LEC, mas reduzem o do LIC. Outros constituintes, como eletrólitos (p. ex., K^+) ou fármacos, podem ser acrescidos às soluções intravenosas para adequar a terapia às necessidades hídricas, eletrolíticas e metabólicas do paciente.

mos analisar a troca de líquido entre os compartimentos do LIC e do LEC presumindo que não ocorram transferências consideráveis de íons entre os compartimentos.

A Figura 2-2 ilustra uma abordagem prática para a compreensão do movimento de líquido entre o LIC e o LEC. Para entender essa abordagem, considere o que ocorre quando são adicionadas ao LEC soluções contendo quantidades distintas de NaCl.*

Exemplo 1: Adição de NaCl Isotônico ao LEC

A adição de uma solução isotônica de NaCl (p. ex., infusão intravenosa de NaCl a 0,9%, osmolalidade ≈290 mOsm/kg H_2O)† ao LEC provoca um aumento de volume do compartimento semelhante ao volume de líquido administrado. Como esse líquido tem a mesma osmolalidade que o LEC e, portanto, que o LIC, não haverá qualquer força gerando o movimento de líquido entre esses compartimentos, e o volume do LIC não se alterará. Embora o Na^+ possa cruzar as membranas celulares, isso fica efetivamente restrito ao LEC pela atividade da Na^+,K^+-ATPase, que está presente na membrana plasmática de todas as células. Portanto, não há movimento efetivo de NaCl para o interior das células.

Exemplo 2: Adição de NaCl Hipotônico ao LEC

A adição de solução hipotônica de NaCl ao LEC (p. ex., infusão intravenosa de NaCl a 0,45%, osmolalidade ≈145 mOsm/kg H_2O) reduz a osmolalidade desse compartimento e resulta no movimento de água para o LIC. Depois de atingido o equilíbrio osmótico, as osmolalidades do LIC e do LEC se igualam, mas em nível menor que antes da infusão, e o volume de cada compartimento fica aumentado. O aumento no volume do LEC é maior do que no do LIC.

Exemplo 3: A adição de NaCl Hipertônico ao LEC

A adição de solução hipertônica de NaCl (p. ex., infusão intravenosa de NaCl a 3%, osmolalidade ≈1.000 mOsm/kg H_2O) ao LEC aumenta a osmolalidade desse compartimento e resulta no movimento de água para fora das células. Depois de atingido o equilíbrio osmótico, as osmolalidades do LIC e do LEC se igualam, mas em nível maior do que antes da infusão. O volume do LEC aumenta, enquanto o do LIC diminui.

*Os líquidos, geralmente, são administrados por via intravenosa. Quando são administradas soluções de eletrólitos por essa via, ocorre rápido equilíbrio (*i. e.*, em minutos) entre o plasma e o líquido intersticial devido à alta permeabilidade da parede capilar à água e aos eletrólitos. Portanto, tais líquidos são essencialmente acrescentados a todo o LEC.

†Uma solução de NaCl a 0,9% (0,9 g de NaCl/100 mL) contém 154 mmol/L de NaCl. Como este não se dissocia completamente quando em solução (*i. e.*, 1,88 mOsm/mol), a osmolalidade dessa solução é de 290 mOsm/kg H_2O, que é bastante similar à do LEC normal.

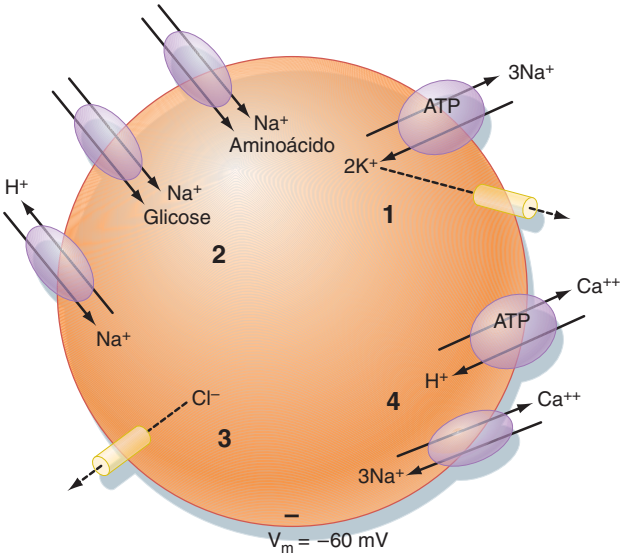
MANUTENÇÃO DA HOMEOSTASIA CELULAR

A função celular normal requer que a composição do LIC seja controlada rigidamente. Por exemplo, a atividade de algumas enzimas depende do pH. Portanto, o pH intracelular deve ser regulado. A composição iônica do meio intracelular também é mantida dentro de limites estreitos. Isso é necessário para que se estabeleça o potencial de membrana, uma propriedade celular especialmente importante para a função normal das células excitáveis (p. ex., neurônios e células musculares) e para a sinalização intracelular (p. ex., $[Ca^{++}]$ intracelular — ver Capítulo 3). Por fim, o volume celular deve ser mantido, pois o murchamento ou inchação das células pode levar a lesões e morte celular. A regulação da composição e do volume intracelular é realizada pela atividade de transportadores específicos presentes na membrana plasmática das células. Esta seção analisa os mecanismos pelos quais as células mantêm seu ambiente iônico intracelular e o potencial de membrana, bem como controlam seu volume.

Composição Iônica das Células

A composição iônica intracelular das células varia de tecido para tecido. Por exemplo, a composição intracelular dos neurônios é diferente da que ocorre nas células musculares, que difere da composição das células sanguíneas. Entretanto, existem padrões semelhantes, que são apresentados na Tabela 2-1. Quando comparado ao LEC, o LIC se caracteriza por baixa $[Na^+]$ e alta $[K^+]$. Isso ocorre em virtude da atividade da Na^+,K^+-ATPase, que transporta três íons Na^+ para fora da célula e dois íons K^+ para dentro da célula, para cada molécula de ATP hidrolisada. Como discutiremos, a atividade da Na^+,K^+-ATPase, além de ser importante para a formação dos gradientes celulares de Na^+ e K^+, também está envolvida, indiretamente, na determinação dos gradientes celulares de muitos outros íons e moléculas. Como a Na^+,K^+-ATPase transporta três cátions para fora da célula em troca de dois cátions, é um transportador eletrogênico, contribuindo para o estabelecimento da voltagem da membrana (com o interior da célula negativo). No entanto, a Na^+,K^+-ATPase contribui tipicamente com poucos milivolts para o potencial de membrana. Na verdade, o vazamento de K^+ para fora da célula, por canais seletivos para o K^+, constitui o principal determinante da voltagem da membrana (ver adiante). Assim, a Na^+,K^+-ATPase transforma a energia do ATP em gradientes iônicos (*i. e.*, Na^+ e K^+) e em gradiente de voltagem (*i. e.*, potencial de membrana) como resultado do vazamento de K^+ para fora da célula, movido pelo gradiente de concentração do K^+ entre os dois lados da membrana ($[K^+]_i > [K^+]_e$).

Os gradientes iônicos e elétricos gerados pela Na^+,K^+-ATPase são usados para impulsionar o transporte de outros íons e moléculas para dentro e para fora da célula (Fig. 2-3). Por exemplo, como descrito no Capítulo 1, diversos carreadores de solutos associam o transporte de Na^+ ao de outros íons ou moléculas. Os simportadores de Na^+-glicose e Na^+-aminoácido usam a energia do gradiente eletroquímico do Na^+, que tende a levar o Na^+ para o interior da célula, para impulsionar a absorção ativa secundária de glicose e aminoácidos pela célula. Da mesma forma, o gradiente de influxo do Na^+ impulsiona a extrusão ativa secundária de H^+ da célula,



● **Figura 2-3.** Modelo celular ilustrando como se formam os gradientes celulares e o potencial de membrana (V_m). (1) A Na^+,K^+-ATPase reduz a $[Na^+]$ e aumenta a $[K^+]$. Algum K^+ deixa a célula através de canais seletivos para K^+, gerando o V_m (interior da célula negativo). (2) A energia do gradiente eletroquímico do Na^+ impulsiona o transporte de outros íons e moléculas pelo uso de diversos carreadores de solutos. (3) O V_m faz com que o Cl^- deixe a célula pelos canais seletivos para Cl^-. (4) A Ca^{++}-H^+-ATPase e o antiportador de $3Na^+$-$1Ca^{++}$ mantêm a baixa $[Ca^{++}]$ intracelular.

contribuindo para a manutenção do pH intracelular. O antiportador $3Na^+$-$1Ca^{++}$, juntamente com a Ca^{++}-ATPase da membrana plasmática, remove Ca^{++} da célula e desse modo contribui para a manutenção de baixa $[Ca^{++}]$ intracelular.* Por fim, a voltagem da membrana impulsiona o Cl^- para fora da célula por meio de canais seletivos para o Cl^-, reduzindo assim a concentração a nível menor que o do LEC.

Potencial de Membrana

Como descrito acima, a Na^+,K^+-ATPase e os canais seletivos para K^+, presentes na membrana plasmática, são determinantes importantes do potencial de membrana (V_m) da célula. Para todas as células do organismo, o potencial de membrana de repouso está orientado com o interior da célula eletricamente negativo com relação ao LEC. No entanto, a magnitude do V_m pode variar amplamente.

Para compreendermos o que determina a magnitude do V_m, é importante observarmos que qualquer transportador que transfira cargas através da membrana tem o potencial de influenciar o V_m. Esses transportadores são chamados **eletrogênicos.** Como era de se esperar, a contribuição dos diversos transportadores eletrogênicos para o V_m varia muito de célula para célula. Por exemplo, a atividade da Na^+,K^+-ATPase resulta na transferência efetiva de uma carga positiva através da membrana. Porém, a contribuição direta da Na^+,K^+-ATPase ao V_m da maioria das células é de, no máximo, alguns

*Nas células musculares, nas quais a contração é regulada pela $[Ca^{++}]$ intracelular, a manutenção de baixa $[Ca^{++}]$ intracelular durante o estado relaxado, além de envolver o antiportador $3Na^+$-$1Ca^{++}$ da membrana plasmática e a Ca^{++}-ATPase, também utiliza a Ca^{++}-ATPase localizada no retículo endoplasmático liso (Capítulos 12 a 14). Para simplificar, a Ca^{++}-H^+-ATPase é chamada de Ca^{++}-ATPase.

poucos milivolts. Da mesma forma, a contribuição de outros transportadores eletrogênicos, como o antiportador $3Na^+$-$1Ca^{++}$ e o simportador Na^+-glicose, é mínima. Os principais determinantes do V_m são os canais iônicos. O tipo (*i. e.*, seletividade), número e atividade (*i. e.*, ativação de comportas) desses canais determinam a magnitude do V_m. Como descrito no Capítulo 5, os potenciais de ação, observados em neurônios e outras células excitáveis, como as da musculatura esquelética e cardíaca, são gerados por alterações rápidas da atividade dos canais iônicos (Capítulos 12 e 13).

Ao cruzarem a membrana por um canal, os íons geram uma corrente. Como descrito no Capítulo 1, essa corrente pode ser medida, até mesmo, no nível de um só canal. Por convenção, a corrente gerada pelo movimento de cátions para dentro da célula e de ânions para fora é definida como corrente negativa. Inversamente, o movimento de cátions para fora da célula e de ânions para dentro é definido como corrente positiva. Também por convenção, a magnitude do V_m é expressa em relação ao exterior da célula. Assim, em uma célula com V_m de –80 mV, o interior está eletricamente negativo com relação ao exterior.

A corrente transportada por íons em movimento por um canal depende da força motriz para esse íon e da condutância do canal. Como descrito no Capítulo 1, a força motriz é determinada pela energia presente no gradiente de concentração do íon entre os dois lados da membrana, calculado pela equação de Nernst (E_i) e pelo V_m.

● Equação 2-2

$$\text{Força motriz} = V_m - E_i$$

Portanto, conforme definido pela **lei de Ohm,** a corrente iônica através do canal (I_i) é determinada da seguinte maneira:

● Equação 2-3

$$I_i = (V_m - E_i) \times g_i$$

onde g_i é a condutância do canal. Na célula, a condutância da membrana para um íon específico (g_i) é determinada pelo número de canais iônicos na membrana e pelo período de tempo em que cada canal permanece no estado aberto.

Como ilustrado na Figura 2-4, V_m é a voltagem na qual não há movimento iônico efetivo para dentro ou fora da célula. Assim, em célula que tenha canais iônicos seletivos para Na^+, K^+ e Cl^-,

● Equação 2-4

$$I_{Na^+} + I_{K^+} + I_{Cl^-} = 0$$

ou

● Equação 2-5

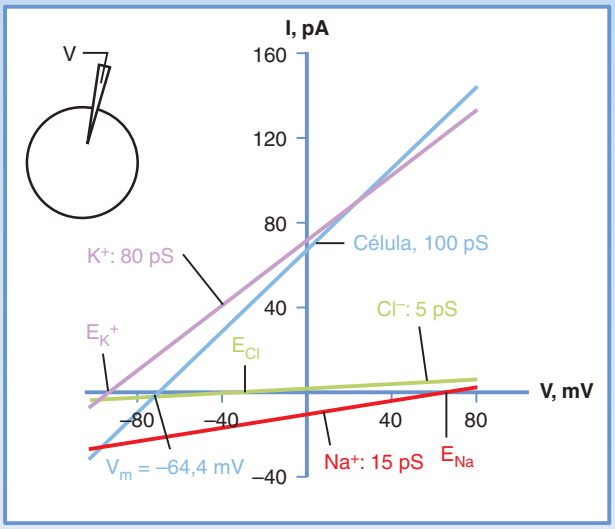
$$[(V_m - E_{Na^+}) \times G_{Na^+}] + [(V_m - E_{K^+}) \times G_{K^+}] + [(V_m - E_{Cl^-}) \times G_{Cl^-}] = 0$$

Resolvendo a equação para V_m,

● Equação 2-6

$$V_m = E_{Na^+}\frac{G_{Na}}{\Sigma G} + E_{K^+}\frac{G_K}{\Sigma G} + E_{Cl^-}\frac{G_{Cl}}{\Sigma G}$$

onde $\Sigma G = G_{Na^+} + G_{K^+} + G_{Cl^-}$



	[ ] Intracelular mEq/L	[ ] Extracelular mEq/L	Potencial de Nernst E_i, mV
Na^+	12	145	66,6
K^+	120	4	–90,8
Cl^-	30	105	–33,5

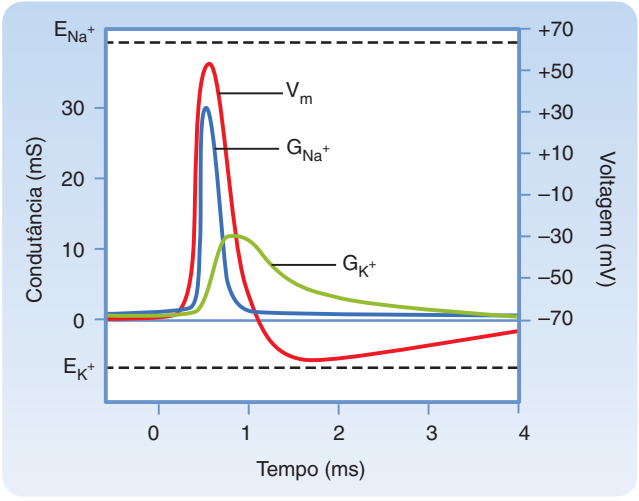
● **Figura 2-4.** Relação corrente-voltagem de célula hipotética que contenha canais seletivos para Na^+, K^+ e Cl^-. A figura ilustra a relação corrente-voltagem de cada íon, assim como a relação para a célula como um todo. Como 80% da condutância é ao K^+, a voltagem de repouso da membrana (V_m) de –64,4 mV se aproxima ao potencial de equilíbrio de Nernst para o K^+.

Observando a Equação 2-6, notamos que o V_m será próximo ao potencial de Nernst do íon para o qual a membrana tem a maior condutância. Na Figura 2-4, 80% da condutância da membrana são atribuíveis ao K^+; por isso, o V_m se aproxima do potencial de Nernst do K^+ (E_{K^+}). Na maioria das células em repouso, a membrana tem alta condutância ao K^+, e, portanto, o V_m se aproxima do E_{K^+}. Além disso, o V_m será muito influenciado pela magnitude do E_{K^+}, que, por sua vez, será muito influenciado por variações na $[K^+]$ do LEC. Por exemplo, se a $[K^+]$ intracelular for de 120 mEq/L e a $[K^+]$ extracelular for de 4 mEq/L, o E_{K^+} tem um valor de –90,8 mV. Se a $[K^+]$ extracelular aumentar para 7 mEq/L, o E_{K^+} passaria a –79,9 mV. Essa mudança no E_{K^+} irá **despolarizar** o V_m (*i. e.*, V_m se tornará menos negativo). Inversamente, se a $[K^+]$ extracelular diminuísse para 2 mEq/L, o E_{K^+} passaria a –109,4 mV, **hiperpolarizando** o V_m (*i. e.*, V_m se tornará mais negativo).

A Equação 2-6 também define os limites do potencial de membrana. Estudando, novamente, o exemplo apresentado na Figura 2-4, nota-se que o V_m não poderá ser mais negativo que o E_{K^+} (–90,8 mV), que seria o caso se a membrana apresentasse condutividade somente ao K^+. Inversamente, o V_m não poderá ser mais positivo que o E_{Na^+} (66,6 mV), o que ocorreria se a membrana apresentasse condutividade somente ao Na^+. A dependência do V_m, em relação à condutância da membrana a íons específicos, está na base da geração dos potenciais de ação das células excitáveis (Fig.

NA CLÍNICA

Mudanças na [K^+] extracelular podem ter efeitos importantes sobre as células excitáveis, especialmente as do coração. Redução da [K^+] extracelular **(hipocaliemia)** hiperpolariza o V_m dos miócitos cardíacos e, com isso, dificulta o início do potencial de ação, pois se torna necessária maior corrente despolarizante para atingir o limiar (Capítulo 16). Quando intensa, a hipocaliemia pode levar a arritmias cardíacas e, finalmente, à interrupção das contrações do coração **(assistolia).** Aumento da [K^+] extracelular **(hipercaliemia)** pode ser igualmente deletério para a função cardíaca. Na hipercaliemia, o V_m é despolarizado, facilitando assim o início de um potencial de ação. Entretanto, à medida que a despolarização do V_m progride, os canais de Na^+, cuja abertura depende o início do potencial de ação, são inativados. Quando isso ocorre, surgem arritmias cardíacas e, assim como na hipocaliemia, o coração pode parar de se contrair.



● **Figura 2-5.** Potencial de ação de nervo mostrando as alterações na condutância ao Na^+ (G_{Na+}) e ao K^+ (G_{K+}) e o potencial de membrana (V_m). No repouso, a membrana tem alta condutância ao K^+ e o V_m se aproxima do potencial de equilíbrio de Nernst para o K^+ (E_{K+}). Com o início do potencial de ação, ocorre grande aumento da condutância da membrana ao Na^+, e o V_m se aproxima do potencial de equilíbrio de Nernst para o Na^+ (E_{Na+}). O aumento da condutância ao Na^+ é transitório, e a condutância ao K^+ volta a ficar maior do que era antes do início do potencial de ação. Isso hiperpolariza a célula, pois o V_m se aproxima do E_{K+}. À medida que a condutância ao K^+ retorna a seu valor inicial, o V_m volta a seu valor de repouso, de –70 mV. (Modificado de Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA: Berne & Levy's Principles of Physiology, 4th ed. St. Louis, Mosby, 2006.)

2-5). Em todas as células excitáveis em repouso, a membrana é predominantemente condutiva ao K^+; portanto, o V_m se encontra próximo do E_{K^+}. Quando um potencial de ação é iniciado, os canais de Na^+ se abrem e a membrana passa a ser predominantemente condutiva ao Na^+. Dessa forma, o V_m se aproxima do E_{Na^+}. A geração de potenciais de ação é discutida em maiores detalhes no Capítulo 5.

Regulação do Volume Celular

Como já observado, alterações do volume celular podem levar a lesões e morte celulares. Consequentemente, as células desenvolveram mecanismos para regular seu volume. A maior parte das células é muito permeável à água, devido à presença de aquaporinas na membrana plasmática. Como discutido no Capítulo 1, os gradientes de pressão osmótica, gerados por osmoles efetivos através da membrana celular, fazem com que a água se mova para dentro ou para fora da célula, o que resulta em alterações do volume celular. Portanto, as células se tornam inchadas em soluções hipotônicas e murchas em soluções hipertônicas (ver adiante). Entretanto, mesmo quando a célula é colocada em solução isotônica, a manutenção do volume celular é processo ativo que requer o gasto de ATP e, especificamente, a atividade da Na^+,K^+-ATPase.

Regulação do Volume Celular Isotônico

A importância da Na^+,K^+-ATPase na regulação do volume celular isotônico pode ser notada pela observação de que os eritrócitos se tornam inchados quando resfriados (*i. e.*, menor síntese de ATP) ou quando a Na^+,K^+-ATPase é inibida por glicosídeos cardíacos (p. ex., ouabaína). O gasto energético necessário para a manutenção do volume celular em solução isotônica resulta do efeito das proteínas intracelulares na distribuição de íons entre os dois lados da membrana, o que é chamado de efeito de **Gibbs-Donnan** (Fig. 2-6).

Esse efeito ocorre quando uma membrana que separa duas soluções é permeável a algumas das moléculas na solução, mas não a todas. Como observado acima, o efeito é responsável por pequenas diferenças na composição iônica do plasma em relação ao líquido intersticial. Neste caso, o endotélio capilar representa a membrana, e as proteínas plasmáticas são as moléculas cuja permeabilidade através do capilar é restringida. Para as células, a membrana é a membrana plasmática, e as moléculas impedidas de cruzá-la são as proteínas e moléculas orgânicas intracelulares.

Como ilustrado na Figura 2-6, a presença de moléculas impermeantes (p. ex., proteínas) em um dos compartimentos resulta, ao longo do tempo, no acúmulo de moléculas/íons permeáveis no mesmo compartimento. Isso aumenta o número de partículas osmoticamente ativas no compartimento que contêm os ânions incapazes de cruzar a membrana; assim, a pressão osmótica desse compartimento aumenta, e a água se move para seu interior. O efeito de Gibbs-Donnan aumentaria o número de partículas osmoticamente ativas nas células, resultando em sua inchação. No entanto, a atividade da Na^+,K^+-ATPase contrabalança o efeito de Gibbs-Donnan extrudando ativamente cátions (são removidos três íons Na^+, enquanto dois íons K^+ penetram na célula). Além disso, o gradiente de K^+, estabelecido pela Na^+,K^+-ATPase, permite a formação do V_m (com o interior da célula negativo), que, por sua vez, faz com que o Cl^- saia da célula. Assim, em virtude da atividade da Na^+,K^+-ATPase, o número de partículas osmoticamente ativas no interior da célula é menor do que o esperado em função do efeito de Gibbs-Donnan, e o volume celular se mantém em soluções isotônicas.

NO NÍVEL CELULAR

A geração do V_m requer a separação da carga entre os dois lados da membrana plasmática. Entretanto, o número de íons que deve se mover através da membrana é fração minúscula do total de íons na célula. Por exemplo, considere uma célula esférica, com diâmetro de 20 μm e V_m de –80 mV. Além disso, presuma que o V_m de –80 mV resulta da difusão de K^+ para fora da célula e que a $[K^+]$ intracelular é de 120 mEq/L. Calcula-se a quantidade de K^+ que precisaria se difundir para fora da célula, para a geração do V_m de –80 mV, da seguinte maneira.

Em primeiro lugar, é preciso calcular a separação de carga entre os dois lados da membrana. Isso é feito sabendo-se que a membrana plasmática se comporta eletricamente como um capacitor, com capacitância (C) de, aproximadamente, 1 microfarad/cm^2 (1 μF/cm^2) e

$$C = Q/V_m$$

onde Q é a carga, medida em coulombs. Dado que a área da célula é de 4 πr^2, ou 1,26 × 10^{-5} cm^2, a capacitância da célula é calculada como

$$1 \times 10^{-6}\ F/cm^2 \times 1{,}26 \times 10^{-5}\ cm^2 = 1{,}26 \times 10^{-11}\ F$$

Assim, a separação de carga entre os dois lados da membrana é calculada como

$$Q = C \times V_m = 1{,}26 \times 10^{-11}\ F \times 0{,}08\ volts$$
$$= 1{,}01 \times 10^{-12}\ coulombs$$

Como 1 mol de K^+ tem 96.480 coulombs, a quantidade de K^+ que precisa se difundir através da membrana, para estabelecer o V_m de –80 mV, é de

$$\frac{1{,}01\times10^{-12}}{96{,}480\ coulombs/mol} = 1{,}05\times10^{-17}\ mol\ de\ K^+$$

Com um volume celular de 4,19 × 10^{-12} L (volume = 4 $\pi r^3/3$) e $[K^+]$ intracelular de 120 mEq/L, a K^+ intracelular total é de

$$4{,}19 \times 10^{-12} \times 0{,}12\ mol/L = 5{,}03 \times 10^{-13}\ mol$$

Portanto, a difusão de 1,05 × 10^{-17} mol de K^+ para fora da célula representa apenas variação de 0,002% na $[K^+]$ intracelular:

$$\frac{1{,}05\times10^{-17}\ mol}{5{,}03\times10^{-13}\ mol} \approx 0{,}002\%$$

Dessa forma, a composição intracelular da célula não se altera apreciavelmente pela difusão de K^+ para seu exterior.

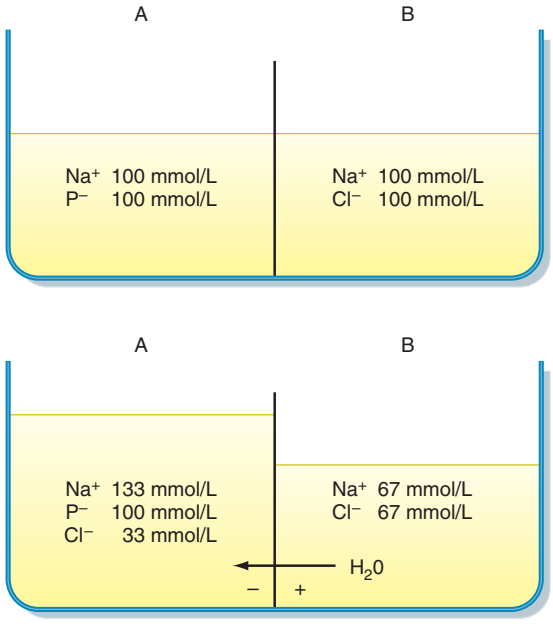


Figura 2-6. Efeito de Gibbs-Donnan. **Acima,** Duas soluções são separadas por membrana permeável ao Na^+, Cl^- e H_2O, mas impermeável às proteínas (P^-). A osmolalidade da solução A é idêntica à da solução B. **Abaixo,** O Cl^- se difunde da solução B para A, seguindo seu gradiente de concentração. Isso faz com que a solução A fique eletricamente negativa em relação à B. Essa voltagem de membrana impulsiona então a difusão de Na^+ de B para A. O acúmulo de Na^+ e Cl^- adicionais na solução A aumenta sua osmolalidade, fazendo com que a água flua de B para A.

Regulação Não-Isotônica do Volume Celular

A maioria das células do organismo é banhada por LEC isotônico, cuja composição é regulada rigidamente. Porém, certas regiões do corpo não são isotônicas (p. ex., a medula renal); além disso, transtornos do balanço hídrico podem fazer com que o LEC se torne hipo ou hipertônico. Quando isso ocorre, as células ficam inchadas ou murchas. Como a inchação ou murchamento celular pode resultar em lesão e morte celular, muitas células têm mecanismos para limitar o grau de variação de seu volume. Tais mecanismos são particularmente importantes nos neurônios, pois o inchamento, dentro do espaço confinado do crânio, pode levar a graves lesões neurológicas.

Em geral, alguns segundos ou minutos após a exposição da célula a volume não-isotônico de LEC ativam-se respostas reguladoras para restaurar o volume celular (Fig. 2-7). No caso do inchamento celular, ocorre a **redução regulatória de volume (RRV)** por meio do transporte osmoticamente ativo de partículas (osmólitos) para fora da célula, reduzindo assim a pressão osmótica intracelular e restaurando o volume celular. Inversamente, no murchamento celular, o **aumento regulatório de volume (ARV)** transporta osmólitos para o interior da célula, aumentando, assim, a pressão osmótica intracelular e restaurando o volume celular. Esses osmólitos incluem íons e moléculas orgânicas, tais como polióis (sorbitol e mioinositol), metilaminas (glicerofosforilcolina e betaína) e alguns aminoácidos (taurina, glutamato e β-alanina). Se exposta do LEC não-isotônico por períodos prolongados, a célula altera os níveis intracelulares de osmólitos orgânicos por meio de processos metabólicos.

A resposta de ARV resulta na rápida absorção da NaCl e de diversos osmólitos orgânicos. No murchamento celular, ocorre a ativação do antiportador Na^+-H^+ (NHE-1), do simportador $1Na^+$,$1K^+$,$2Cl^-$ (NKCC1) e de diversos canais seletivos de cátions que, juntos, transportam NaCl para dentro da célula. A Na^+,K^+-ATPase

NA CLÍNICA

O LEC de pessoas com transtornos do balanço hídrico pode ser hipotônico (balanço hídrico positivo) ou hipertônico (balanço hídrico negativo). Durante o balanço hídrico positivo prolongado, por exemplo, como frequentemente ocorre em pessoas com secreção inapropriada de HAD (Capítulo 34), os neurônios e células da glia reduzem o número de osmólitos intracelulares, minimizando o inchamento celular no cérebro. Se o balanço hídrico anormal for corrigido muito rapidamente, o baixo número de osmólitos dentro dos neurônios e células da glia pode levar ao murchamento e lesões celulares. Lesões às células da glia, que sintetizam mielina no cérebro, podem resultar em desmielinização. Essa resposta, chamada de síndrome da desmielinização osmótica, pode afetar a substância branca de qualquer região do cérebro, especialmente regiões da ponte. Muitas vezes, esses efeitos são irreversíveis. Portanto, a correção de transtornos do balanço hídrico costuma ser realizada lentamente para evitar complicações neurológicas.

remove então o Na^+ em troca de K^+, fazendo com que, em última análise, o conteúdo celular de KCl aumente. O inchamento celular também provoca a ativação de diversos transportadores de osmólitos orgânicos, entre eles o simportador de $3Na^+$,$1Cl^-$-taurina, o simportador de $3Na^+$,$2Cl^-$-betaína, o simportador de $2Na^+$-mioinositol e o simportador de Na^+-aminoácido. Esses transportadores utilizam a energia dos gradientes de Na^+ e Cl^- para impulsionar a absorção ativa secundária desses osmólitos orgânicos.

A resposta de RRV resulta na perda de KCl e de osmólitos orgânicos da célula. A perda de KCl ocorre pela ativação de ampla gama de canais seletivos para K^+, Cl^- e ânions (os canais específicos envolvidos variam conforme a célula), assim como pela ativação de simportadores de K^+-Cl^-. Alguns dos osmólitos orgânicos parecem deixar a célula por meio de canais de ânions (p. ex., canais de ânions e osmólitos orgânicos sensíveis ao volume — VSOAC).

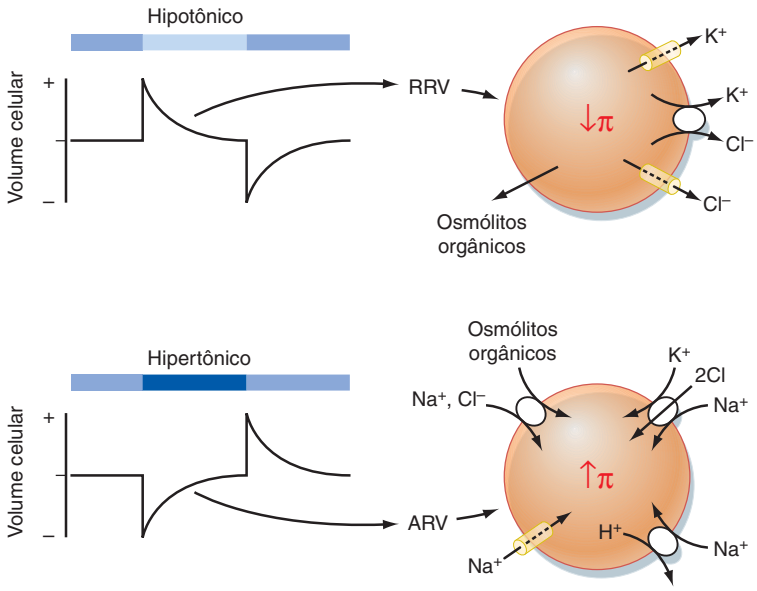
Vários mecanismos estão envolvidos na ativação dos diversos transportadores durante as respostas regulatórias de volume. As mudanças do tamanho celular parecem ser monitoradas pelo citoesqueleto, por alterações da agregação macrocelular e na força iônica do citoplasma e por canais cuja ativação é influenciada, direta ou indiretamente, pelo estiramento da membrana plasmática (p. ex., canais de cátions ativados por estiramento). Diversos sistemas de segundos mensageiros também podem estar envolvidos nessas respostas (p. ex., calmodulina, proteinocinase A e proteinocinase C), mas os mecanismos precisos ainda não foram inteiramente definidos.

PRINCÍPIOS DO TRANSPORTE EPITELIAL

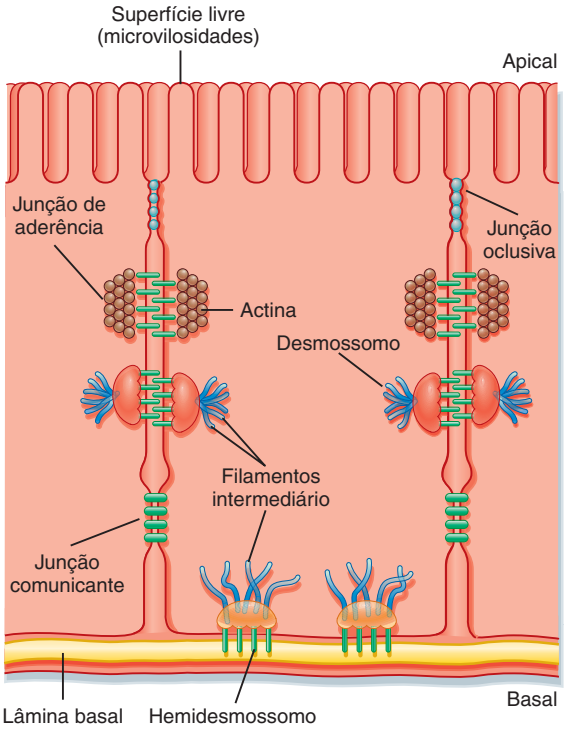
As células epiteliais estão dispostas em folhetos, gerando a interface entre o mundo externo e o ambiente interno (*i. e.*, LEC) do organismo. Dependendo de sua localização, as células epiteliais executam diversas funções importantes, como a formação de barreiras contra microrganismos (pulmões, trato gastrointestinal e pele), a prevenção da perda de água do organismo (pele) e a manutenção de um ambiente interno constante (pulmões, trato gastrointestinal e rins). Esta última função resulta da capacidade das células epiteliais de executar o transporte vetorial regulado (*i. e.*, o transporte de um lado da célula epitelial para o lado oposto). Nesta seção, discutiremos os princípios do transporte epitelial. As funções de transporte de células epiteliais específicas serão discutidas nos capítulos correspondentes ao longo do livro.

Estrutura Epitelial

A Figura 2-8 mostra representação esquemática de célula epitelial. A superfície livre da camada epitelial é cha-



● **Figura 2-7.** Regulação do volume de células em meios hipo e hipertônicos. **Acima,** Quando as células são expostas a meio hipotônico, ficam inchadas, passando, então, por redução regulatória de volume (RRV). A RRV envolve a saída de KCl e de osmólitos orgânicos da célula. A redução do KCl e dos osmólitos orgânicos celulares reduz a pressão osmótica intracelular; a água sai da célula, que retorna ao volume próximo do original. **Abaixo,** Quando as células são expostas a meio hipertônico, ficam murchas, passando por aumento regulatório de volume (ARV). Durante o ARV, NaCl e osmólitos orgânicos entram na célula. A Na^+,K^+-ATPase (não ilustrada) realiza a troca de Na^+ por K^+, o que aumenta o conteúdo de KCl na célula. O aumento do KCl e dos osmólitos orgânicos celulares aumenta a pressão osmótica intracelular; a água entra para a célula, que retorna ao volume próximo ao original.



● **Figura 2-8.** Representação esquemática de célula epitelial ilustrando as diversas junções de aderência. A junção de oclusão separa a membrana apical da membrana basolateral (ver detalhes no texto).

mada de membrana apical. Encontra-se em contato com o ambiente externo (p. ex., o ar no interior dos alvéolos e das maiores vias aéreas e o conteúdo do trato gastrointestinal) ou com o LEC (p. ex., filtrado glomerular nos néfrons renais e secreções dos dutos pancreáticos ou glândulas sudoríparas). O lado basal do epitélio fica apoiado sobre uma lâmina basal, secretada pelas células epiteliais, ligando-se ao tecido conjuntivo subjacente.

As células epiteliais se conectam entre si e ao tecido conjuntivo subjacente por meio de diversas junções especializadas (Fig. 2-8). As **junções de aderência,** os **desmossomos** e os **hemidesmossomos** executam a aderência mecânica, ligando os citoesqueletos de células adjacentes. As **junções comunicantes** e as **junções oclusivas** desempenham importantes funções fisiológicas. As junções comunicantes servem como conexões de baixa resistência entre as células.* A unidade funcional da junção comunicante é o **conéxon.** Um conéxon é composto por seis subunidades de proteínas integrais de membrana, chamadas **conexinas.** O conéxon de uma célula se alinha com o conéxon da célula adjacente, formando um canal. Este canal pode ser ativado e, quando aberto, permite o movimento de íons e pequenas moléculas entre as células. Devido à sua baixa resistência elétrica, os conéxons associam, efetivamente, às células adjacentes. As junções de oclusão constituem vias para o movimento de moléculas de um lado a outro do epitélio. Essas vias paracelulares, como são chamadas, serão descritas, em detalhes adiante.

*As junções comunicantes não estão presentes somente nas células epiteliais. Muitas outras células também expressam esse tipo de junção (p. ex., miócitos cardíacos e células da musculatura lisa).

A superfície apical das células epiteliais pode ter estruturas específicas. Exemplos dessas estruturas são as **microvilosidades** (Fig. 2-8). São pequenas projeções imóveis da membrana plasmática apical (tipicamente de 1 a 2 μm de comprimento) que servem para aumentar a área da superfície. São vistas, usualmente, em células que devem transportar grandes quantidades de íons, água e moléculas (p. ex., células epiteliais que revestem o intestino delgado e células dos túbulos proximais nos rins). O cerne das microvilosidades é composto por filamentos de actina e diversas proteínas acessórias (p. ex., vilina, fimbrina, fascina e miosina 1). Esse cerne de actina se conecta ao citoesqueleto celular por meio da trama terminal (rede de fibras de actina na base das microvilosidades), servindo como suporte estrutural para as microvilosidades. Outra estrutura da superfície são os estereocílios: longas projeções membranosas imóveis (3 a 5 μm) que, como as microvilosidades, aumentam a área da superfície da membrana apical. São vistos no epidídimo dos testículos e nas células pilosas da orelha interna. Seu cerne contém filamentos de actina e duas proteínas acessórias: erzina e fimbrina. Uma terceira estrutura da membrana apical são os **cílios,** que podem ser móveis ou imóveis. Os cílios móveis contêm cerne formado por microtúbulos dispostos em padrão característico 9+2 (nove pares de microtúbulos ao redor da circunferência do cílio e um par de microtúbulos no centro). A dineína é o motor molecular que impulsiona o movimento dos cílios. Os cílios são estruturas características das células epiteliais que revestem o trato respiratório, "batendo" de maneira sincronizada e transportando muco e partículas inaladas para fora dos pulmões, processo chamado

NO NÍVEL CELULAR

As junções de oclusão são compostas por disposição linear de diversas proteínas integrais de membrana, entre elas as **ocludinas,** as **claudinas** e diversos integrantes da família das imunoglobulinas. A junção oclusiva permite a difusão seletiva de íons ou de água, ou de ambos, entre as células. As proteínas juncionais (p. ex., ocludinas e claudinas) são proteínas transmembrana que cruzam a bicamada lipídica da célula e se ligam à porção extracelular da mesma molécula na célula adjacente. Proteínas citoplasmáticas de ancoragem (p. ex., ZO-1, ZO-2 e ZO-3) ligam, então, as proteínas transmembrana ao citoesqueleto celular. Dentre essas proteínas juncionais, a claudina parece ser importante na determinação da permeabilidade da junção oclusiva. Por exemplo, a claudina-16 é fundamental na determinação da permeabilidade das junções oclusivas a cátions divalentes, no ramo ascendente espesso da alça de Henle, nos rins. Foi demonstrado que a claudina-4 controla a permeabilidade da junção de oclusão ao Na^+, enquanto a claudina-15 determina se a junção de oclusão será permeável a cátions ou a ânions. Portanto, a permeabilidade da junção de oclusão é determinada, ao menos em parte, pelas claudinas específicas expressadas pelas células.

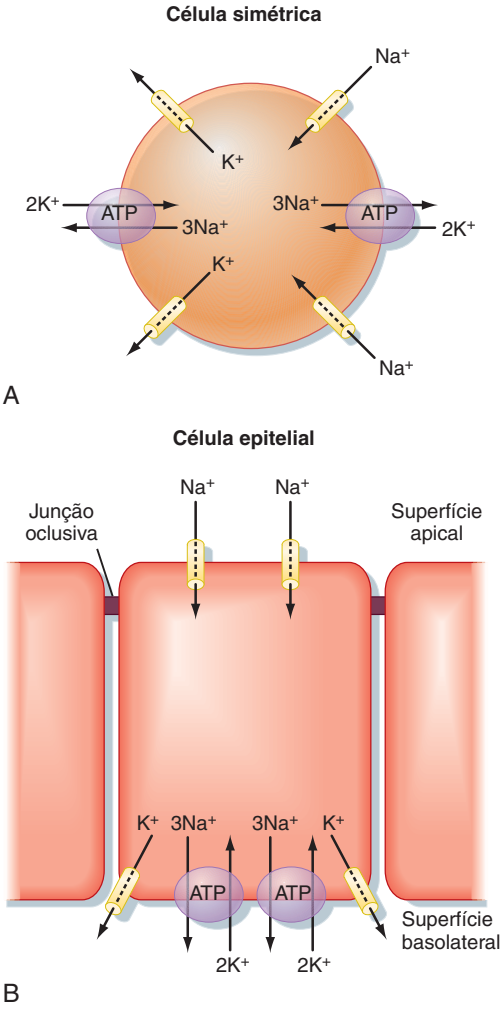
transporte mucociliar (Capítulo 25). Os cílios imóveis, também chamados de cílios primários, servem como mecanoceptores e estão envolvidos na determinação da assimetria esquerdo-direita dos órgãos durante o desenvolvimento embrionário e na aferição do fluxo do líquido tubular nos néfrons (Capítulo 33). A membrana apical de cada célula contém cílio primário único, com cerne de microtúbulos (disposição 9+0), mas não apresenta proteína que atue como motor molecular.

A junção de oclusão divide, efetivamente, a membrana plasmática das células epiteliais em dois domínios: superfície apical e basal. Como a junção de oclusão se encontra próxima ao pólo apical da célula, a superfície lateral da célula é contínua com a superfície basal. Consequentemente, muitas vezes utiliza-se o termo **membrana basolateral** para fazer referência a esse domínio superficial da célula epitelial. A membrana basolateral de muitas células epiteliais, especialmente das que apresentam altas intensidades de transporte, tem dobras ou invaginações. Essas invaginações servem para aumentar a área da superfície da membrana, de modo a acomodar o grande número de transportadores de membrana necessários (p. ex., Na^+,K^+-ATPase).

Transporte Vetorial

Como a junção de oclusão divide a membrana plasmática em dois domínios (*i. e.*, apical e basolateral), as células epiteliais são capazes de realizar transporte vetorial movendo íons ou moléculas de um lado do folheto epitelial para o lado oposto (Fig. 2-9). Para que o transporte vetorial possa ocorrer, as proteínas de transporte, específicas da membrana, devem ser marcadas de modo a permanecerem em apenas um dos domínios da membrana. No exemplo apresentado na Figura 2-9, o canal de Na^+ só está presente na membrana apical, enquanto a Na^+,K^+-ATPase e o canal de K^+ estão restritos à membrana basolateral. A atividade da Na^+,K^+-ATPase e o vazamento de K^+ para fora da célula, através da membrana basolateral, resultam na formação de grande gradiente eletroquímico para o Na^+, que tende a entrar na célula pela membrana apical pelo canal de Na^+ ([Na^+] intracelular < [Na^+] extracelular, e o V_m é orientado com o interior da célula negativo). O Na^+ é bombeado para fora da célula pela Na^+,K^+-ATPase, ocorrendo o transporte vetorial do lado apical para o lado basolateral do epitélio. O transporte do lado apical para o lado basolateral do epitélio é chamado de **absorção** ou **reabsorção.** Por exemplo, a absorção de nutrientes a partir da luz do trato gastrointestinal é denominada absorção, e o transporte de NaCl e água a partir da luz dos néfrons renais é denominado reabsorção. O transporte do lado basolateral do epitélio para o lado apical do epitélio é chamado de **secreção.**

Como notado antes, a Na^+,K^+-ATPase e os canais seletivos para K^+ desempenham papel importante na formação de gradientes iônicos para o Na^+ e o K^+ e na geração do V_m. Em todas as células epiteliais, exceto nas do plexo coroide,* a Na^+,K^+-ATPase se localiza na membrana basolateral da célula. Existem diversos canais seletivos para K^+ nas células epiteliais, podendo estar localizados nos dois domínios da membrana. Uma vez estabelecidos esses gradientes químicos e elétricos,



● **Figura 2-9.** **A,** As células simétricas (p. ex., eritrócitos) têm proteínas de transporte de membrana distribuídas por toda a superfície celular. **B,** Nas células epiteliais, diversas proteínas de transporte de membrana estão restritas à membrana apical ou à basolateral. Para que o transporte vetorial possa ocorrer, os transportadores devem ser confinados a um dos domínios da membrana. Na célula ilustrada, o Na^+ é transportado da superfície apical para a basolateral.

pode ocorrer o transporte de outros íons e solutos (p. ex., simportador de Na^+-glicose, antiportador de Na^+-H^+, simportador de 1Na^+,1K^+,2Cl^-, simportador de 1Na^+-3-HCO_3^-). O sentido do transporte transepitelial (reabsorção ou secreção) depende, simplesmente, do domínio da membrana no qual se localiza o transportador. Por depender da Na^+,K^+-ATPase, o transporte epitelial requer consumo de energia. Também há outros transportadores dependentes de ATP envolvidos no transporte epitelial, entre eles a H^+-ATPase, a H^+,K^+-ATPase e diversos transportadores do tipo ABC, como pGP e MRP2, que transportam xenobióticos (fármacos), e o regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR).

Os solutos e a água podem ser transportados através do epitélio cruzando as membranas apical e basolateral **(transporte transcelular)** ou movendo-se entre as células através das junções de oclusão **(transporte paracelular).** O transporte de solutos pela via transcelular é um processo que ocorre em duas etapas, no qual a

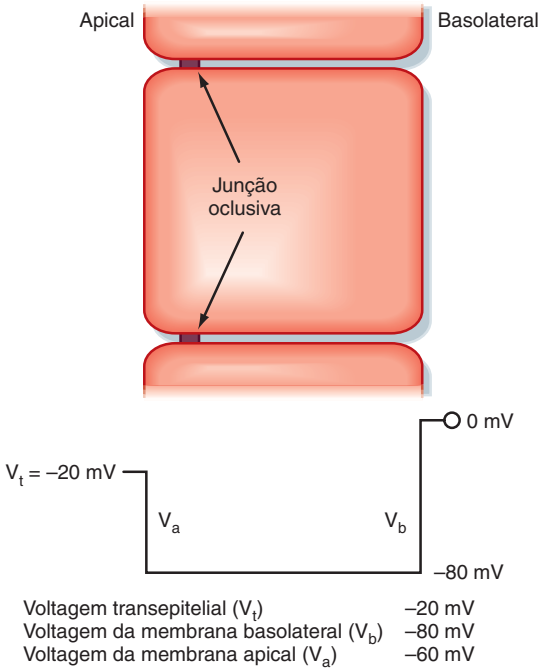
*O plexo coroide se localiza nos ventrículos cerebrais e secreta o líquido cefalorraquidiano. A Na^+,K^+-ATPase se localiza na membrana apical dessas células.

molécula é transportada através das membranas apical e basolateral. A absorção para o interior da célula ou o transporte para fora dela podem ser processos passivos ou ativos. Tipicamente, uma das etapas é passiva e a outra é ativa. No exemplo apresentado na Figura 2-9, *B*, a absorção de Na^+ para dentro da célula através da membrana apical por meio do canal seletivo para Na^+ é processo passivo, impulsionado pelo gradiente eletroquímico para o Na^+. A saída do Na^+ através da membrana basolateral é realizada pelo transporte ativo primário, executado pela Na^+,K^+-ATPase. Como esse processo é capaz de gerar um gradiente transepitelial de Na^+ (*i. e.*, a [Na^+] no compartimento apical pode ser reduzida abaixo do existente no compartimento basolateral), diz-se que o processo geral de transporte transepitelial de Na^+ é ativo. O transporte ativo de qualquer soluto, através de epitélio, deve ser feito pela via transcelular.

Em alguns epitélios, a via paracelular constitui caminho importante para o transporte transepitelial de solutos e água. Como já notado, as claudinas específicas, expressadas pela célula, determinam, ao menos em parte, as características de permeabilidade. Portanto, as junções de oclusão podem ter baixa permeabilidade aos solutos, à água ou a ambos. Por outro lado, as junções de oclusão podem ter permeabilidade muito alta. Nos epitélios que apresentam altas intensidades de transporte transepitelial, as junções de oclusão costumam apresentar alta permeabilidade. Entre esses epitélios se encontram os túbulos proximais do néfron renal e os primeiros segmentos do intestino delgado (p. ex., jejuno). Se o epitélio precisa estabelecer grandes gradientes transepiteliais de solutos e de água (ou de ambos), as junções de oclusão, tipicamente, apresentam baixa permeabilidade. Alguns desses epitélios são os dutos coletores do néfron renal e a porção terminal do cólon. Além disso, as junções de oclusão podem ser seletivas para certos solutos (p. ex., cátions ou ânions).

Todo o transporte de solutos que ocorre pela via paracelular tem natureza passiva. As duas forças motrizes, para esse transporte, são o gradiente de concentração para o soluto e, se este tiver carga, a voltagem transepitelial (Fig. 2-10.) A voltagem transepitelial pode estar orientada com a superfície apical eletricamente negativa em relação à basolateral, como ilustrado na Figura 2-10, ou com a superfície apical eletricamente positiva em relação à basolateral. A polaridade e a magnitude da voltagem transepitelial são determinadas pelos transportadores de membrana específicos, presentes nas membranas apical e basolateral, assim como pelas características de permeabilidade da junção de oclusão.

É importante reconhecer que os processos de transporte transcelular estabelecem os gradientes químicos e elétricos que, por sua vez, impulsionam o transporte paracelular. Esse processo está apresentado na Figura 2-11 que ilustra um epitélio que reabsorve NaCl e outro que secreta NaCl. Em ambos, a voltagem transepitelial está orientada com a superfície apical eletricamente negativa em relação à basolateral. No epitélio que reabsorve NaCl, a voltagem transepitelial é gerada pela reabsorção transcelular ativa de Na^+. Essa voltagem, por sua vez, impulsiona a reabsorção de Cl^- pela via paracelular. Por outro lado, no epitélio secretor de NaCl, a voltagem transepitelial é gerada pela secreção transcelular ativa de Cl^-. O Na^+ é, então, secretado passivamente pela via paracelular.



● **Figura 2-10.** Perfil elétrico através de célula epitelial. A magnitude das voltagens da membrana e a voltagem transepitelial são determinadas pelas diversas proteínas de transporte de membrana presentes nas membranas apical e basolateral (ver detalhes no texto).

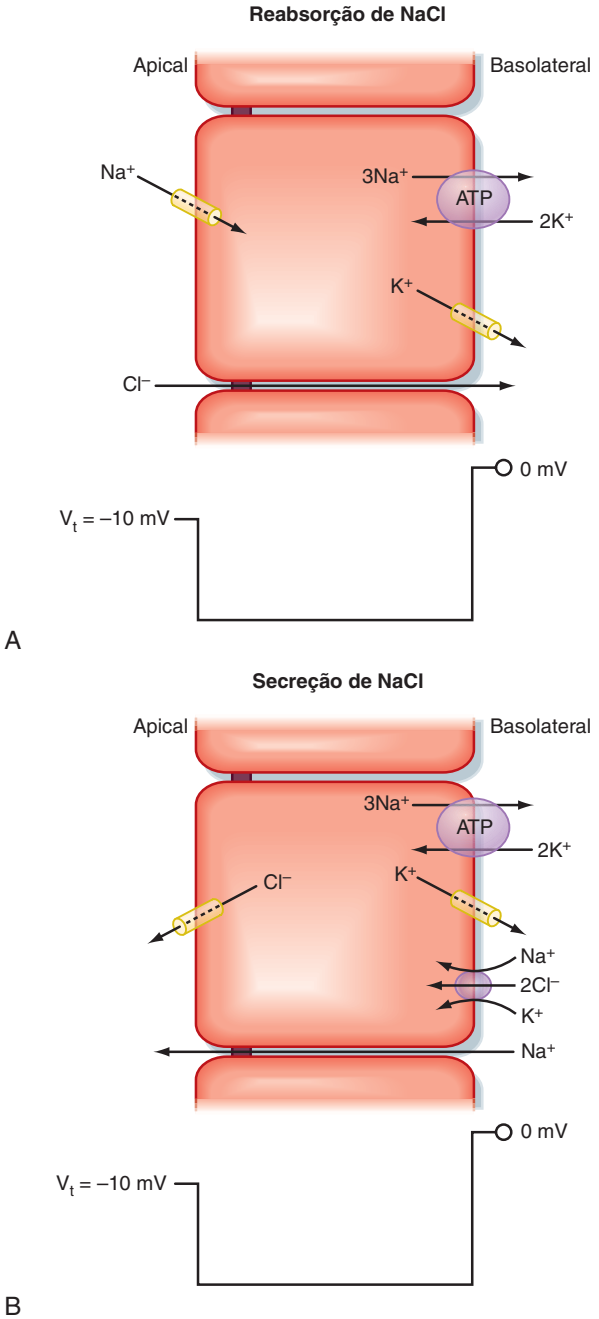
Movimento Transepitelial de Água

O movimento da água através dos epitélios é passivo, impulsionado por gradientes de pressão osmótica transepiteliais. O movimento de água pode ocorrer por via transcelular que envolve aquaporinas nas membranas apical e basolateral.* Além disso, a água pode se mover pela via paracelular. No epitélio que reabsorve NaCl, ilustrado na Figura 2-11, *A*, a reabsorção de NaCl a partir do compartimento apical reduz a pressão osmótica nesse compartimento, enquanto a adição de NaCl ao compartimento basolateral eleva a pressão osmótica nesse compartimento. Com isso, forma-se gradiente transepitelial de pressão osmótica que impulsiona o movimento de água do compartimento apical para o basolateral (*i. e.*, reabsorção). No epitélio secretor de NaCl ocorre o oposto (Fig. 2-11, *B*), onde a secreção transepitelial de NaCl estabelece o gradiente transepitelial de pressão osmótica que impulsiona a secreção de água.

Em alguns epitélios (p. ex., túbulo proximal do néfron renal), o movimento de água através do epitélio, pela via paracelular, pode impulsionar o movimento de mais soluto. Esse processo, no qual os solutos dissolvidos na água atravessam a junção de oclusão juntamente com a água, é chamado de **tração pelo solvente.**

A formação de gradientes transepiteliais de pressão osmótica, assim como os de concentração e voltagem, requer o transporte transcelular de solutos pelas células epiteliais.

*As membranas apical e basolateral frequentemente expressam diferentes isoformas da aquaporina. Além disso, diversas isoformas podem ser expressas em um ou mais domínios da membrana.



● **Figura 2-11.** Papel da via paracelular no transporte epitelial. **A,** O transporte de Na^+, através da célula, gera voltagem transepitelial que impulsiona o movimento passivo de Cl^- pela junção oclusiva. Com isso, ocorre a reabsorção de NaCl. **B,** O transporte de Cl^- pela célula gera voltagem transepitelial que impulsiona o transporte passivo de Na^+ pela junção oclusiva. Com isso, ocorre a secreção de NaCl.

Regulação do Transporte Epitelial

O transporte epitelial deve ser regulado de modo a atender às necessidades homeostáticas do indivíduo. Conforme o tipo de epitélio, essa regulação envolve mecanismos neurais, hormonais ou ambos. Por exemplo, o sistema nervoso entérico do trato gastrointestinal regula o transporte de solutos e água pelas células epiteliais que revestem os intestinos delgado e grosso. Da mesma forma, o sistema nervoso simpático regula o transporte pelas células epiteliais do néfron renal. A aldosterona, hormônio esteroide produzido pelo córtex suprarrenal (Capítulo 42), é um dos hormônios que regulam o transporte de NaCl pelas células epiteliais do cólon, do néfron renal e dos dutos sudoríparos. O transporte pelas células epiteliais também pode ser regulado por substâncias que são produzidas e atuam localmente, processo chamado **regulação parácrina.** A regulação pela histamina da secreção de HCl no estômago é exemplo desse processo. As células próximas ao epitélio do estômago liberam histamina, que estimula, então, a secreção de HCl pelas células parietais do estômago.

Quando afetada por um sinal regulador, a célula epitelial pode responder de diversas maneiras, entre elas:

- Remoção de transportadores da membrana, por endocitose ou por inserção de transportadores na membrana, a partir de reservas vesiculares intracelulares
- Alteração na atividade dos transportadores de membrana (p. ex., ativação das comportas dos canais)
- Síntese de transportadores específicos

Os dois primeiros mecanismos podem ocorrer de maneira bastante rápida (segundos a minutos), enquanto a síntese de transportadores é processo mais demorado (minutos a dias).

CONCEITOS-CHAVE

1. O organismo mantém um estado estável para a água e diversos solutos importantes. Isso ocorre quando a ingesta de tais substâncias equivale à sua eliminação do organismo. Todos os solutos e a água têm ponto de ajuste normal. Desvios a partir desse ponto de ajuste são monitorados (*i. e.*, quando ingesta ≠ eliminação), provocando a ativação de mecanismos efetores para restaurar o balanço. Esse balanço é atingido por meio do ajuste da ingestão ou da excreção de água e solutos, de modo que a ingesta e a eliminação fiquem novamente iguais.
2. A Na^+,K^+-ATPase e os canais seletivos para K^+ são fundamentais para a formação e manutenção da composição intracelular, do potencial de membrana (V_m) e do volume celular. A Na^+,K^+-ATPase transforma a energia do ATP em energia potencial dos gradientes iônicos e do potencial de membrana. Os gradientes iônicos e elétricos gerados assim são, então, utilizados para impulsionar o transporte de outros íons e moléculas, especialmente por meio de carreadores de solutos (*i. e.*, simportadores e antiportadores).
3. As células epiteliais constituem a interface entre o mundo externo e o ambiente interno do organismo. O transporte vetorial de solutos e água, através dos epitélios, mantém o estado estável da água e de diversos solutos importantes. Como o ambiente externo se modifica constantemente e a ingesta dietética de alimentos e água é muito variável, o transporte epitelial é regulado de modo a atender às necessidades homeostáticas do indivíduo.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 3

Transdução de Sinal, Receptores de Membrana, Segundos Mensageiros e Regulação da Expressão Gênica

O corpo humano é composto por bilhões de células, cada qual com função distinta. Entretanto, a função das células é estreitamente coordenada e integrada por sinais químicos externos, incluindo hormônios, neurotransmissores, fatores de crescimento, odorantes e produtos do metabolismo celular que servem como mensageiros químicos e proporcionam a comunicação célula-a-célula. Os estímulos luminoso, mecânico e térmico são sinais físicos externos que também coordenam a função celular. Mensageiros químicos e físicos interagem com receptores localizados na membrana plasmática, no citoplasma e no núcleo. A interação desses mensageiros com receptores produz cascata de eventos sinalizadores que atuam como mediadores da resposta a cada estímulo. Estas vias sinalizadoras garantem que a resposta celular aos mensageiros externos seja específica, amplificada, estreitamente regulada e coordenada. Este capítulo apresenta uma visão geral sobre como as células se comunicam, via mensageiros externos, e discute os receptores e as vias de sinalização intracelular que processam a informação externa para resposta celular muito coordenada. Nos capítulos subsequentes, detalhes das vias de sinalização no sistema nervoso, músculo, sistema cardiovascular, sistema respiratório, sistema gastrointestinal, rins e sistema endócrino serão discutidos em detalhe.

COMUNICAÇÃO CÉLULA-A-CÉLULA

Uma visão geral sobre como as células se comunicam entre si é apresentada na Figura 3-1. As células se comunicam por meio da liberação de moléculas sinalizadoras extracelulares (p. ex., **hormônios e neurotransmissores**) que se ligam a proteínas **receptoras,** localizadas na membrana plasmática, no citoplasma ou no núcleo. O sinal é convertido em ativação, ou em inativação, de um ou mais mensageiros intracelulares pela interação com receptores. Os receptores interagem com várias proteínas sinalizadoras intracelulares, incluindo **cinases, fosfatases** e proteínas que se ligam ao GTP **(proteínas G).** Essas proteínas sinalizadoras interagem com e regulam a atividade das proteínas alvos, e, dessa forma, modulam a função celular. As proteínas alvos incluem, mas não são limitadas a, canais para íon e outras proteínas de transporte, enzimas metabólicas, proteínas do citoesqueleto, proteínas reguladoras de genes e proteínas do ciclo celular que regulam o crescimento e a divisão celular. As vias de sinalização são caracterizadas por (1) etapas hierárquicas e múltiplas; (2) amplificação do evento hormônio-receptor ligante, que maximiza a resposta; (3) ativação de múltiplas vias e regulação de múltiplas funções celulares; e (4) antagonismo, por meio de mecanismos constitutivos e regulados por retroalimentação (*feedback*), que minimizam a resposta e proporcionam controle regulatório rígido sobre essas vias de sinalização. Breve descrição de como as células se comunicam é mostrada a seguir. Os leitores que desejarem apresentação mais detalhada desse material são encorajados a consultar um dos muitos livros de biologia celular e molecular disponíveis atualmente.

As células, nos animais superiores, liberam centenas de moléculas sinalizadoras, incluindo peptídeos e proteínas (p. ex., insulina), **catecolaminas** (p. ex., epinefrina e norepinefrina), **hormônios esteroides** (p. ex., aldosterona, estrogênio), **iodotironinas** (p. ex., hormônios da tireoide, incluindo a tiroxina [T_4] e a triiodotironina [T_3]), **eicosanoides** (p. ex., prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos e prostaciclinas), e outras moléculas pequenas, incluindo aminoácidos, nucleotídeos, íons (p. ex., Ca^{++}), e gases, como o **óxido nítrico** (NO) e o dióxido de carbono (CO_2), no espaço extracelular pelos processos de exocitose e difusão. A secreção de moléculas sinalizadoras é específica para cada tipo de célula. Por exemplo, as células beta do pâncreas secretam insulina, que regula a captação de glicose para o interior da célula. A capacidade da célula em responder a molécula sinalizadora específica depende da expressão de receptores que se ligam às moléculas sinalizadoras com alta afinidade e especificidade. Os receptores se localizam na membrana plasmática, no citosol e no núcleo (Fig. 3-2).

As moléculas sinalizadoras podem atuar por distância curta ou longa, e podem requerer contato célula-a-célula ou proximidade íntima entre as células (Fig. 3-3). A sinalização dependente de contato é importante durante o desenvolvimento e nas respostas imunes. Moléculas que são liberadas e atuam localmente são denominadas **hormônios parácrinos** ou **autócrinos.** Os sinalizadores parácrinos são secretados por um tipo de célula e atuam em outro tipo celular; normalmente eles são absorvidos por células alvo ou rapidamente degradados (dentro de minutos) por enzimas. A sinalização autócrina envolve a liberação de molécula que afeta a mesma célula ou outras células do mesmo tipo. A sinalização sináptica ocorre quando neurônios transmitem sinais

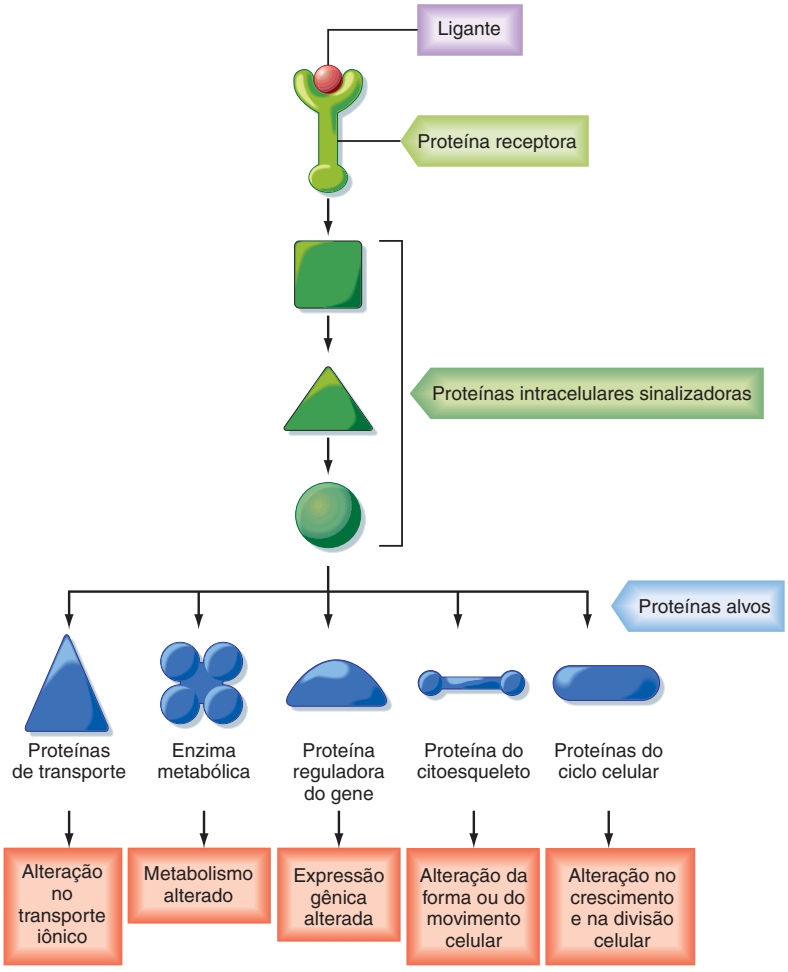


Figura 3-1. Visão geral de como a célula se comunica. Um ligante (*i. e.*, hormônio ou neurotransmissor) se liga a receptor, que pode estar na membrana plasmática, no citosol ou no núcleo. A ligação do ligante ao receptor ativa as proteínas intracelulares de sinalização, que interagem com e regulam a atividade de uma ou mais proteínas alvos para modificar a função celular. As moléculas sinalizadoras regulam o crescimento, a divisão e a diferenciação celular, e influenciam o metabolismo celular. Além disso, elas modulam a composição iônica intracelular por meio da regulação da atividade dos canais para cálcio e de proteínas de transporte. As moléculas sinalizadoras também controlam os eventos associados ao citoesqueleto, incluindo a forma, a divisão e a migração celular, e a migração e a aderência célula-a-célula e célula-a-matriz. (Redesenhado de Alberts B et al: Molecular Biology of The Cell, 4th ed. New York, Garland Science, 2002.)

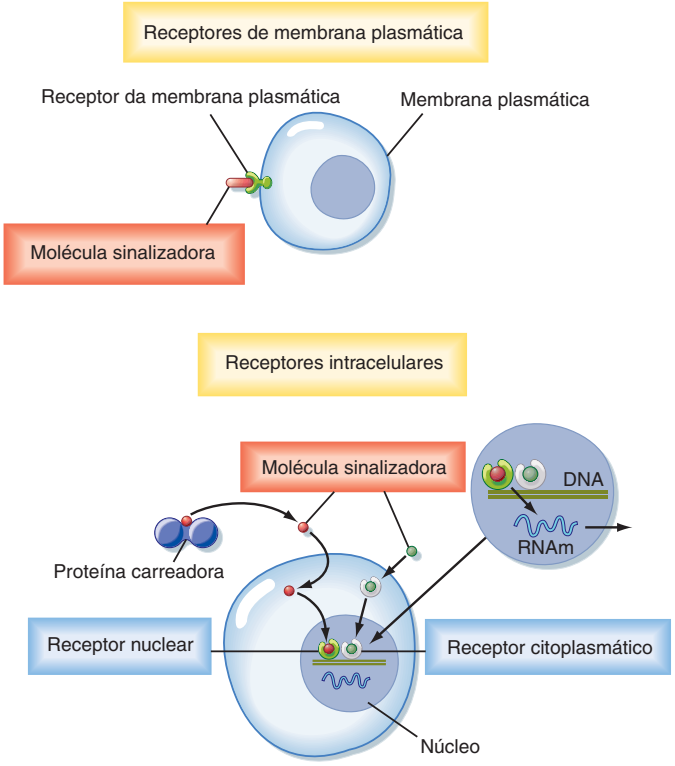


Figura 3-2. As moléculas sinalizadoras, principalmente as que são hidrofílicas e não são capazes de atravessar a membrana plasmática, se ligam diretamente a seu receptor cognato, localizado na membrana plasmática. Outras moléculas sinalizadoras, incluindo os hormônios esteroides, triiodotironinas, ácidos retinoicos e vitamina D, se ligam às suas proteínas carreadoras no sangue e, dessa forma, são capazes de se difundir através da membrana plasmática, indo se ligar aos denominados receptores nucleares cognatos, presentes no citosol ou no núcleo. Ambas as classes de receptores, quando se acoplam ao seu ligante, regulam a transcrição gênica. (Redesenhado de Alberts B et al: Molecular Biology of The Cell, 4th ed. New York, Garland Science, 2002.)

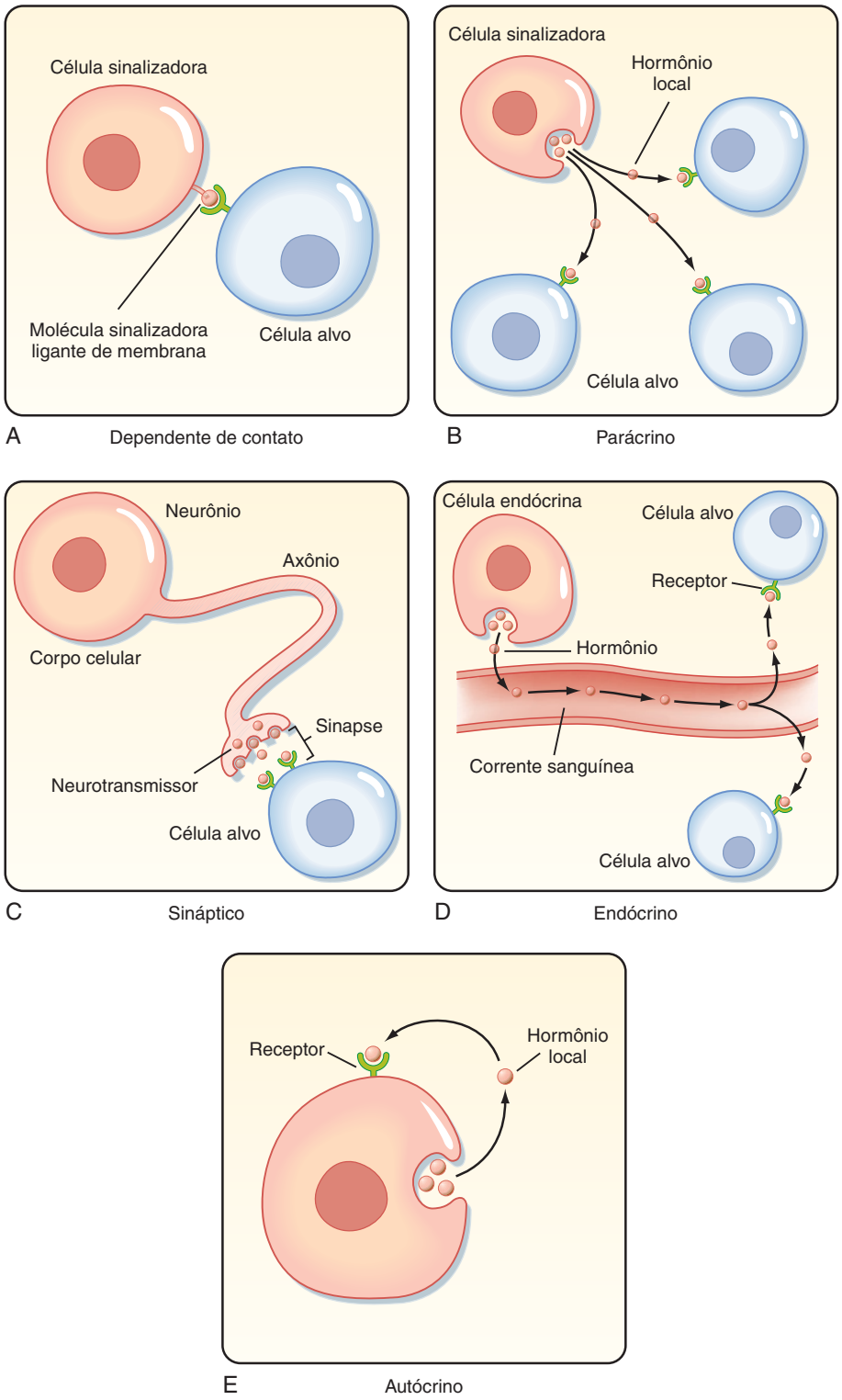


Figura 3-3. A comunicação célula-a-célula é mediada por cinco mecanismos básicos, descritos no texto. (Redesenhado de Alberts B et al: Molecular Biology of The Cell, 4th ed. New York, Garland Science, 2002.)

elétricos ao longo de seus axônios e liberam neurotransmissores nas sinapses, e que afetam a função de outros neurônios ou células que estão distantes do corpo celular do neurônio. A relação física entre o terminal nervoso e a célula alvo assegura que o neurotransmissor alcance uma célula específica. Os detalhes da sinalização sináptica são discutidos no Capítulo 6. Os sinalizadores endócrinos são hormônios secretados na corrente sanguínea e que são amplamente distribuídos pelo corpo. Os detalhes sobre a sinalização endócrina são discutidos no Capítulo 37.

Além da sinalização parácrina, autócrina, endócrina e sináptica, a comunicação célula-a-célula também ocorre via **junções comunicantes** que se formam entre células adjacentes (Capítulo 1). As junções comunicantes são junções especializadas que permitem a difusão de moléculas sinalizadoras intracelulares, geralmente menores que 1.200 Da em tamanho, do citoplasma de uma

célula para célula adjacente. A permeabilidade das junções comunicantes é regulada por [Ca^{++}], [H^+], e AMPc citosólicos e pelo potencial de membrana. As junções comunicantes também permitem que as células sejam eletricamente acopladas, o que é vitalmente importante para a atividade coordenada das células cardíacas e do músculo liso (Capítulos 13 e 14).

A velocidade da resposta a sinal extracelular depende do mecanismo de apresentação do sinal. Os sinais endócrinos são relativamente lentos (segundos a minutos) porque é necessário tempo para a difusão e para o fluxo sanguíneo para a célula alvo, enquanto a sinalização sináptica é extremamente rápida (milissegundos). Se envolver alterações na atividade de proteínas na célula, a resposta poderá ocorrer em milissegundos a segundos. Entretanto, se a resposta envolver variações na expressão gênica e a síntese *de novo* de proteínas, poderá demorar horas para ocorrer, necessitando de dias para atingir resposta máxima. Por exemplo, o efeito estimulatório da aldosterona, no transporte de sódio pelo rim, requer dias para se desenvolver totalmente (Capítulo 34).

A resposta a uma molécula sinalizadora em particular também depende da capacidade da molécula de alcançar determinada célula, da expressão do receptor cognato (*i. e.*, receptores que reconhecem a molécula sinalizadora específica ou ligante com alto grau de especificidade) e de moléculas sinalizadoras citoplasmáticas que interagem com o receptor. Dessa forma, as moléculas sinalizadoras frequentemente apresentam muitos efeitos distintos que são dependentes do tipo celular. Por exemplo, o neurotransmissor acetilcolina estimula a contração da musculatura esquelética, mas reduz a força de contração da musculatura cardíaca. Isto se deve ao fato de as células da musculatura esquelética e cardíaca expressarem diferentes receptores para a acetilcolina.*

RECEPTORES

Todas as moléculas sinalizadoras se ligam a receptores específicos que atuam como transdutores de sinais, convertendo, dessa forma, um evento de ligação ligante-receptor em sinal intracelular que afeta a função celular. Os receptores podem ser divididos em duas classes básicas, baseados em sua estrutura e mecanismo de ação: receptores de membrana e receptores nucleares (Tabela 3-1).

Receptores de Membrana Plasmática

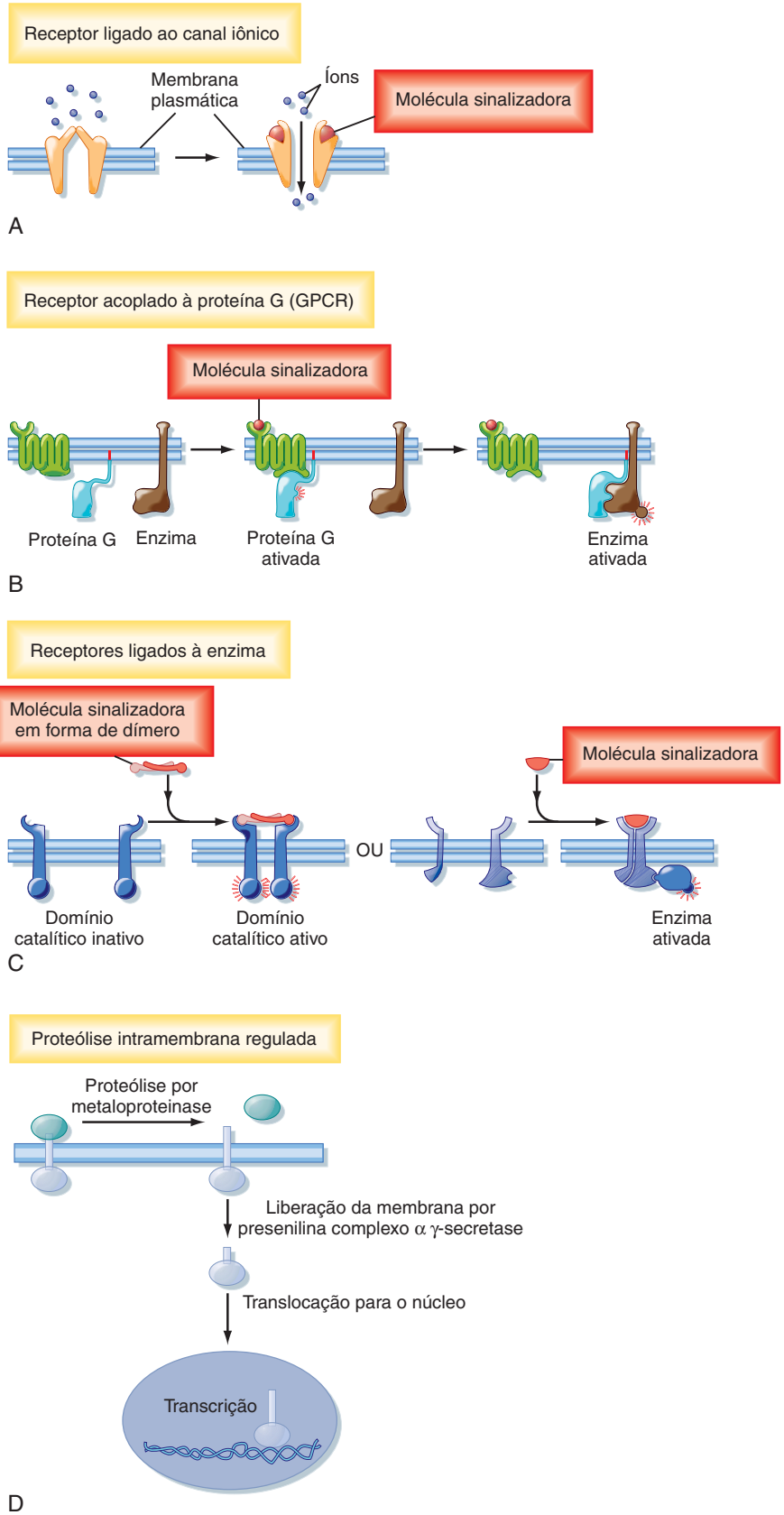
Existem quatro tipos principais de receptores de membrana plasmática definidos pelas vias de sinalização intracelular que utilizam: **receptores acoplados a canais iônicos, receptores acoplados à proteína G (GPCRs), receptores catalíticos** e uma quarta classe de receptores transmembrana que, quando ativados, liberam fatores de transcrição que passam por clivagem proteolítica e liberam fragmento citosólico que penetra no núcleo e modula a expressão gênica (Fig. 3-4).

*O receptor de acetilcolina na musculatura esquelética é denominado nicotínico porque a nicotina pode mimetizar essa ação do neurotransmissor. Em contraste, o receptor de acetilcolina, na musculatura cardíaca, é denominado muscarínico porque esse efeito é mimetizado pela muscarina, um alcaloide derivado do cogumelo Amanita muscaria.

Tabela 3-1. Classes dos Receptores de Membrana

Classe de Receptor	Ligante	Via de Transdução do Sinal
1. Canal para íon	Ligante extracelular:	Correntes pela membrana:
	GABA	Cl^-
	ACh	Na^+, K^+, Ca^{++}
	ATP	Ca^{++}, Na^+
		K^+
	Ligante intracelular:	Na^+, K^+
	AMPc	Na^+, K^+
	GMPc	Ca^{++}
	InsP3	Ca^{++}
	Ca^{++}	
2. Proteína G	**Neurotransmissores**	Subunidades βγ ativam os canais iônicos
	Peptídeos	Subunidade α ativa enzimas:
	Odorantes	Ciclases, que geram AMPc e GMPc; fosfolipases, que geram InsP3 e diacilglicerol; e fosfolipases, que geram ácido araquidônico e seus metabólitos
	Citocinas lipídicas	Proteínas G monoméricas
3. Catalítico	ANP	Receptor guanilil ciclase
	Insulina, EGF	Receptor tirosinocinase
4. Nuclear	**Hormônios esteroides:**	Ligam-se a sequências regulatórias no DNA e aumentam ou diminuem a transcrição gênica
	Mineralocorticoides	
	Glicocorticoides	
	Andrógenos	
	Estrógenos	
	Progestinas	
	Miscelânea de hormônios:	Ligam-se a sequências regulatórias no DNA e aumentam ou diminuem a transcrição gênica
	Tireoide	
	Vitamina D	
	Ácido retinoico	
	Prostaglandinas	

ACh, acetilcolina; ANP, peptídeo natriurético atrial; AMPc, adenosina monofosfato cíclico; GMPc, guanosina monofosfato cíclico; EGF, fator de crescimento epidermal; GABA, ácido γ-aminobutírico; InsP3, trifosfato de 1,4,5-inositol; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas.



● **Figura 3-4.** Classes dos receptores da membrana plasmática. Ver texto para detalhes. (Redesenhado de Alberts B et al: Molecular Biology of The Cell, 4th ed. New York, Garland Science, 2002.)

Os receptores acoplados aos canais iônicos, também conhecidos como **canais iônicos ativados de ligantes,** medeiam direta e rapidamente a sinalização sináptica entre células eletricamente excitáveis (Fig. 3-4, *A*). Os neurotransmissores se ligam aos receptores e podem abrir ou fechar o canal iônico, dessa forma, mudando a permeabilidade iônica da membrana plasmática e alterando o potencial de membrana. Para exemplos e detalhes, consulte o Capítulo 2.

Os GPCRs regulam a atividade de outras proteínas, como enzimas e canais iônicos (Fig. 3-4, *B*). Nesse tipo de receptor, a interação entre o receptor e a proteína alvo é mediada por proteínas G heterotriméricas, que são compostas por subunidades α, β, e γ. A estimulação das proteínas G, por receptores ligados a ligantes, ativa ou inibe proteínas alvos adiante na cadeia que regulam as vias de sinalização, se a proteína alvo for uma enzima, ou alteram a permeabilidade da membrana a íons, se a proteína alvo estiver em um canal iônico.

Receptores catalíticos funcionam como enzimas ou estão associados a e regulam enzimas (Fig. 3-4, *C*). A maioria dos receptores acoplados a enzimas é uma proteinocinase ou está associada a proteinocinase, e a ligação ao ligante faz com que a cinase fosforile um subgrupo determinado de proteínas em aminoácidos específicos que, então, ativam ou inibem a atividade da proteína.

Algumas proteínas da membrana não se enquadram na definição clássica de receptores; apesar disso, elas desempenham função semelhante à de um receptor, pois reconhecem sinais extracelulares e convertem esses sinais em segundo mensageiro intracelular que tenha efeito biológico. Por exemplo, quando ativadas por ligante, algumas proteínas de membrana passam por **proteólise intramembrana regulada (PIR)** que produz fragmento peptídico citosólico capaz de penetrar no núcleo e regular a expressão gênica (Fig. 3-4, *D*). Nessa via de sinalização, a ligação do ligante a receptor de membrana plasmática leva à eliminação do ectodomínio, facilitada por membros da família metaloproteinase-desintegrina, produzindo fragmento carboxiterminal que é o substrato para a secretase-γ. A secretase-γ induz a PIR, liberando, dessa forma, domínio intracelular da proteína que penetra no núcleo e regula a transcrição (Fig. 3-4, *D*). O exemplo mais bem caracterizado de PIR é o elemento regulatório esterol-proteína ligante (SREB), proteína transmembrana expressa na membrana do retículo endoplasmático. Quando os níveis celulares de colesterol estão baixos, a SREB passa por PIR e o fragmento, clivado proteoliticamente, é translocado para o núcleo, onde ativa, por transcrição, genes que promovem a biossíntese de colesterol.

NA CLÍNICA

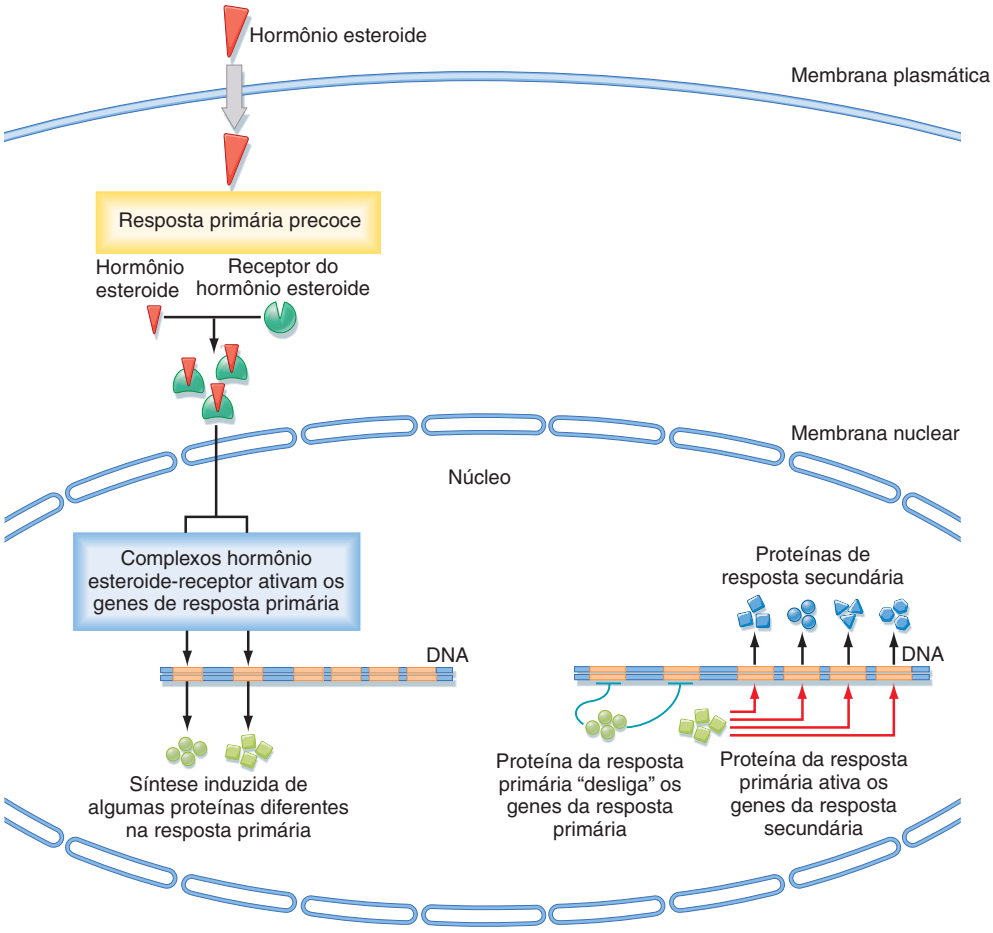
A **doença de Alzheimer (DA)** é enfermidade cerebral neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela formação de placas amiloides. Na DA, a proteólise intramembrana regulada do precursor da proteína-β amiloide (APP) causa o acúmulo de proteína-β amiloide (Aβ) que forma placas amiloides que contribuem para a patogênese da DA. A APP é uma proteína transmembrana tipo I (*i. e.*, ela atravessa a membrana apenas uma vez). Após a eliminação do ectodomínio, sua proteólise sequencial pela secretase-β e secretase-γ produz os peptídeos Aβ40 e Aβ42 que são, normalmente, produzidos por toda a vida, mas se acumulam em indivíduos com doença de Alzheimer. Mutações do tipo *missense* nas presenilinas (PS1 e PS2), proteínas que regulam a atividade de protease da secretase-γ, aumentam a produção de Aβ42, que é mais hidrofóbica e mais predisposta à agregação em fibrilas amiloides do que a proteína mais abundante Aβ40.

Receptores Nucleares

Diversas classes de moléculas hidrofóbicas pequenas, incluindo hormônios esteroides, hormônios da tireoide, retinoides e vitamina D, estão ligados a proteínas plasmáticas, e, tendo meia-vida biológica longa (horas a dias), se difundem através da membrana plasmática, ligando-se a receptores nucleares (Fig. 3-5). Alguns receptores nucleares, como os que se ligam ao cortisol e à aldosterona, estão localizados no citosol e penetram no núcleo após se ligarem ao hormônio, enquanto outros receptores, incluindo o receptor para o hormônio da tireoide, estão ligados ao DNA no núcleo mesmo na ausência do hormônio. Em ambos os casos, receptores inativos estão ligados a proteínas inibidoras, e a ligação do hormônio resulta na dissociação do complexo inibitório. A ligação do hormônio faz com que o receptor se ligue a proteínas coativadoras que ativam a transcrição gênica. Uma vez ativado, o complexo hormônio-receptor se liga ao DNA e regula a transcrição de genes específicos. O complexo hormônio da tireoide-receptor se liga aos complexos de DNA adjacentes aos genes que são regulados pelo hormônio. A ativação de genes específicos, normalmente, ocorre em duas etapas: uma resposta primária precoce (≈ 30 minutos), que ativa genes que estimulam outros genes a produzir resposta secundária tardia (horas a dias) (Fig. 3-5). Cada hormônio produz resposta específica, baseada na expressão celular do receptor cognato, assim como expressão de proteínas reguladoras de genes, específicas para cada tipo celular, que interagem com o receptor ativado para regular a transcrição de grupo específico de genes (ver Capítulo 37 para mais detalhes). Além dos receptores de esteroides que regulam a expressão gênica, evidências recentes sugerem que também existem receptores esteroides de membrana e justamembrana que medeiam os efeitos rápidos e não-genômicos dos hormônios esteroides.

RECEPTORES E VIAS DE TRANSDUÇÃO DE SINAL

Os hormônios se ligam a receptores e o sinal é traduzido para proteínas efetoras, dentro da célula, por proteínas sinalizadoras intracelulares. Receptores da membrana plasmática transmitem sinais, via sinalização intracelular. Os receptores nucleares transmitem sinais, primariamente, pela regulação da expressão gênica. Os receptores amplificam e integram sinais, assim como regulam para menos e dessensibilizam sinais, o que reduz ou elimina a resposta, mesmo em presença do hormônio.



● **Figura 3-5.** Hormônios esteroides estimulam a transcrição dos genes de resposta precoce e os genes de resposta tardia. Ver texto para detalhes. (Redesenhado de Alberts B et al: Molecular Biology of The Cell, 4th ed. New York, Garland Science, 2002.)

Moléculas de sinalização intracelular — denominadas segundo mensageiro (o primeiro mensageiro do sinal é o ligante que se acopla ao receptor) — incluem moléculas pequenas como os AMPc, GMPc, Ca^{++} e diacilglicerol (DAG). As vias de sinalização, frequentemente, incluem dezenas de pequenas moléculas que formam redes complexas no interior da célula (Fig. 3-6). Algumas proteínas, nas vias de sinalização intracelular, transmitem o por meio da passagem da mensagem de uma proteína para outra. Outras proteínas carregam o sinal de uma região da célula para outra, por exemplo, do citosol para o núcleo. Muitas proteínas, normalmente enzimas ou canais iônicos, amplificam o sinal tanto pela produção de grandes quantidades de moléculas sinalizadoras adicionais como pela ativação de grande número de proteínas sinalizadoras adiante na cadeia. Proteínas transdutoras convertem o sinal em uma forma diferente. A enzima que produz o AMPc, **adenilil ciclase,** faz a transdução de sinal (ativação de proteína G) e o amplifica pela geração de grandes quantidades de AMPc. Outros tipos de proteínas sinalizadoras incluem as que integram múltiplos sinais.

Sinalizadores intracelulares também atuam como **interruptores moleculares:** quando um sinal é recebido, eles mudam da forma inativa para ativa ou vice versa, até que outra molécula sinalizadora os desligam. Sinalizadores complexos, compostos por múltiplas proteínas que interagem fisicamente, aumentam a velocidade, eficiência e especificidade da sinalização. As células também podem se ajustar, de forma rápida às moléculas sinalizadoras. As células podem responder com muita rapidez e de maneira gradual a concentrações crescentes de hormônio, e o efeito de uma molécula sinalizadora pode ser tanto longo como breve.

As células podem ajustar sua sensibilidade ao sinal pela **adaptação** ou **dessensibilização,** por meio do qual a exposição prolongada ao hormônio reduz a resposta celular ao longo do tempo. A adaptação permite que as células respondam a variações nos níveis hormonais, e não em níveis absolutos. A adaptação é processo reversível que pode envolver redução do número de receptores expressos na membrana plasmática, inativação de receptores e alterações nas proteínas sinalizadoras que medeiam o efeito seguinte dos receptores na cadeia.

A Tabela 3-1 resume as quatro classes gerais de receptores e apresenta alguns exemplos das vias de transdução de sinal associadas a cada classe de receptores.

Vias de Transdução do Sinal Ligadas aos Canais Iônicos

Esta classe de receptores converte um sinal químico em sinal elétrico, o que provoca resposta. Por exemplo, a ativação do receptor de rianodina (RyR), localizado na membrana do retículo sarcoplasmático do músculo es-

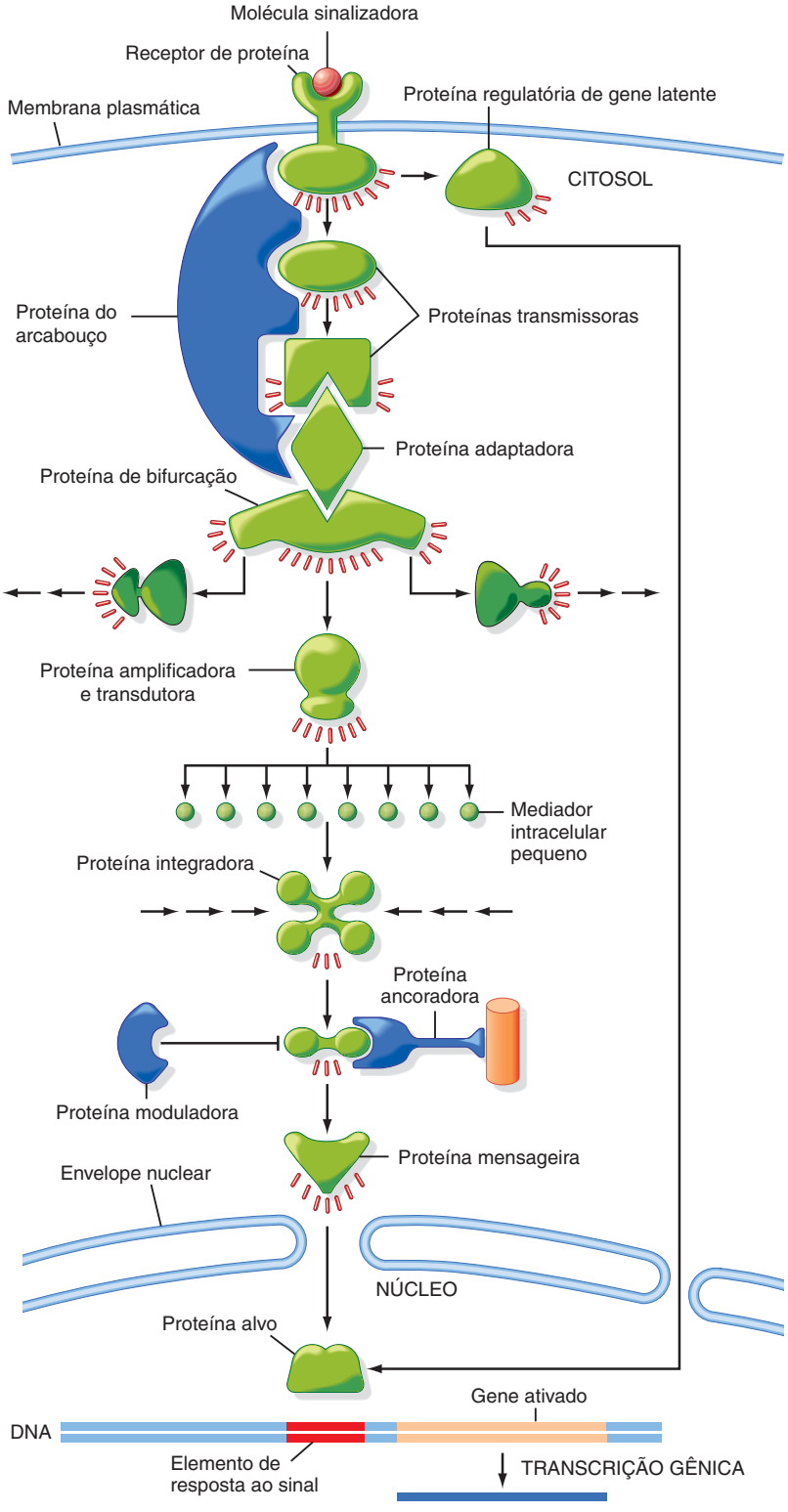
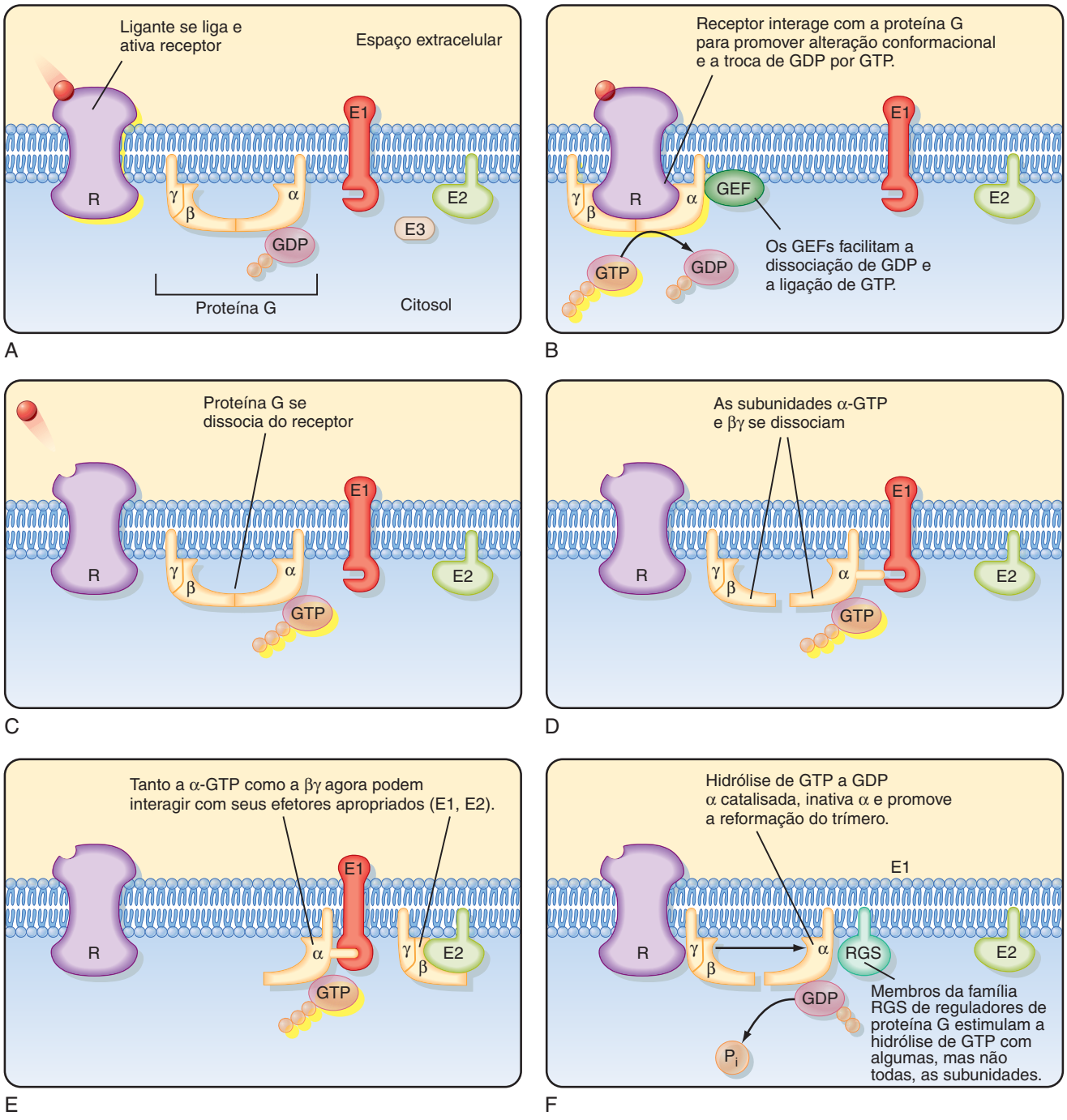


Figura 3-6. Visão geral de como os sinais intracelulares são amplificados e integrados. As vias de sinalização, frequentemente, incluem dúzias de pequenas moléculas que formam redes complexas dentro da célula. Algumas proteínas sinalizadoras transmitem o sinal por meio da passagem da mensagem de uma proteína para outra. Outras proteínas carregam o sinal de uma região da célula para outra. Muitas proteínas amplificam o sinal, tanto pela produção de grandes quantidades de moléculas sinalizadoras adicionais como pela ativação de grande número de proteínas sinalizadoras adiante da cadeia. Ver texto para mais detalhes (Redesenhado de Alberts B et al: Molecular Biology of The Cell, 4th ed. New York, Garland Science, 2002.)

quelético, pelo Ca^{++}, cafeína, ATP ou metabólitos do ácido araquidônico, libera Ca^{++} no citosol, o que facilita a contração muscular (ver Capítulo 12 para detalhes).

Vias de Transdução do Sinal Acopladas às Proteínas G

As proteínas G se acoplam a mais de 1.000 receptores diferentes e, dessa forma, medeiam a resposta celular a grupo incrivelmente diverso de moléculas sinalizadoras, incluindo hormônios, neurotransmissores, peptídeos e odorantes. As proteínas G são complexos heterotriméricos compostos por três subunidades, α, β, e γ. Existem 16 subunidades α, cinco subunidades β e 11 subunidades γ. Estas subunidades α, β, e γ podem se agrupar em centenas de combinações diferentes e, assim, interagir com grande número de receptores e efe-



● **Figura 3-7.** Ciclo de ativação e inativação da proteína G heterotrimérica. O mesmo ciclo está envolvido na ativação e na inativação de proteínas G pequenas e monoméricas. (Redesenhado de Boron W, Boulpaep E: Medical Physiology. Philadelphia, Saunders, 2003.)

tores. O agrupamento das subunidades e a associação a receptores e efetores depende do tipo celular.

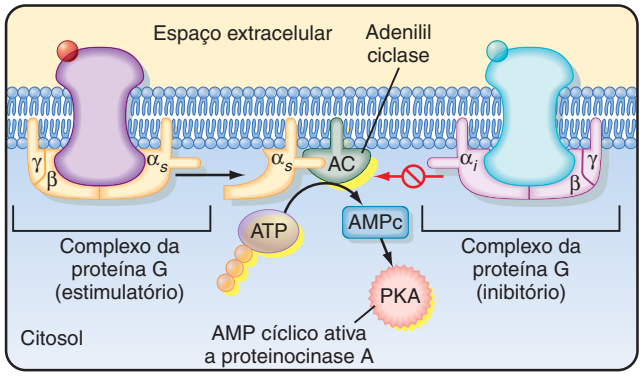
Uma visão geral da ativação e da inativação da proteína G é mostrada na Figura 3-7. Na ausência do ligante, as proteínas G se encontram inativas, formando um complexo heterotrimérico, no qual o GDP se liga à subunidade α. Quando um ligante se acopla ao receptor, o receptor ativado interage com o complexo α, β, γ e induz alteração conformacional que promove a liberação do GDP e a ligação de GTP à subunidade α. A ligação do GTP à subunidade α estimula a dissociação da subunidade α do complexo heterotrimérico e resulta na liberação da subunidade α do dímero βγ, e cada qual pode interagir com e regular efetores adiante na cadeia, como a adenilil ciclase e as fosfolipases. As proteínas G são ativadas por **fatores de troca de nucleotídeo de guanina (GEFs)** que facilitam a dissociação do GDP e a ligação do GTP e são inativados pelas **proteínas aceleradoras da GTPase (GAPS)** que aumentam a atividade GTPase da proteína G. A ativação de efetores adiante na cadeia,

pela subunidade α e do dímero βγ, é terminada quando a subunidade α hidrolisa o GTP ligado a GDP e P_i. A subunidade α, ligada ao GDP, se reassocia ao dímero βγ e termina com a ativação dos efetores. A hidrólise do GTP pela subunidade α é facilitada pela família de proteínas conhecidas como **proteínas RGS** (**r**eguladoras da **s**inalização pela proteína **G**), as quais facilitam a inativação da sinalização.

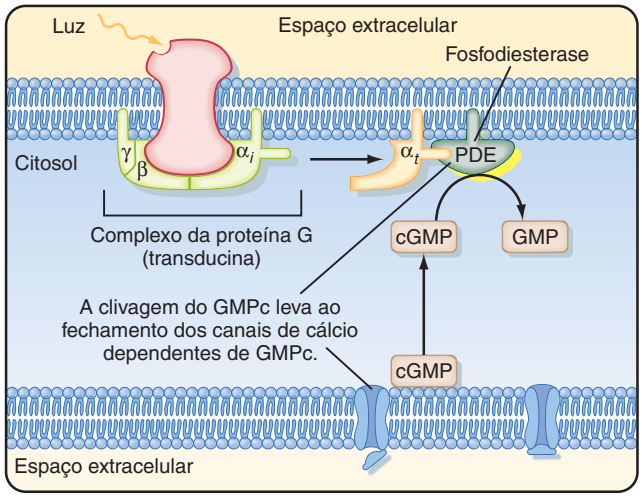
Outra forma de interromper a sinalização por meio do GPCR envolve a dessensibilização e a remoção, por endocitose, dos receptores da membrana plasmática. A ligação do hormônio ao GPCR aumenta a capacidade das **GPCR cinases (GRKs)** de fosforilar o domínio intracelular dos GPCRs, o que recruta proteínas, denominadas β-**arrestinas,** a se ligarem ao GPCR. As β-arrestinas inativam o receptor e promovem a remoção por endocitose do GPCR da membrana plasmática. A inativação, pela GRK/β-arrestina com endocitose dos GPRCs, é mecanismo importante, pelo qual células as regulam para baixo a resposta durante exposição prolongada a níveis elevados de hormônios.

Subunidades α ativadas se acoplam a numerosas proteínas efetoras, incluindo a adenilil ciclase, as **fosfodiesterases** e as **fosfolipases** (A_2, C e D). Efetor adiante na cadeia, bastante comum das proteínas G, é a adenilil ciclase que facilita a conversão de ATP em AMPc (Fig. 3-8, *A*). Quando o ligante se acopla ao receptor que interage com proteína G composta por subunidade α da classe α_s, a adenilil ciclase é ativada, desse modo aumentando os níveis de AMPc e, como resultado, ativando a **proteinocinase A (PKA).** Pela fosforilação de resíduos específicos de serina e treonina nas proteínas, a PKA regula a atividade da proteína efetora. Em contraste, quando o ligante se acopla a um receptor que interage com proteína G composta por subunidade α da classe α_i, a adenilil ciclase é inibida, reduzindo, desse modo, os níveis de AMPc e, consequentemente, reduzindo os níveis de PKA. O AMPc também regula diretamente algumas proteínas efetoras, como os canais iônicos ativados por ligantes. O AMPc é degradado em AMP pelas fosfodiesterases do AMPc, que são inibidas por cafeína e outras metilxantinas. Assim, a cafeína pode prolongar a resposta celular mediada por AMPc e PKA. Além da sinalização no citoplasma, a subunidade catalítica da PKA pode entrar no núcleo das células e fosforilar e ativar o fator de transcrição **proteína ligadora do elemento de resposta ao AMPc (CREB).** A proteína fosfo-CREB aumenta a transcrição de muitos genes. Portanto, o AMPc apresenta muitos efeitos celulares, incluindo efeitos diretos e indiretos, mediados pela PKA.

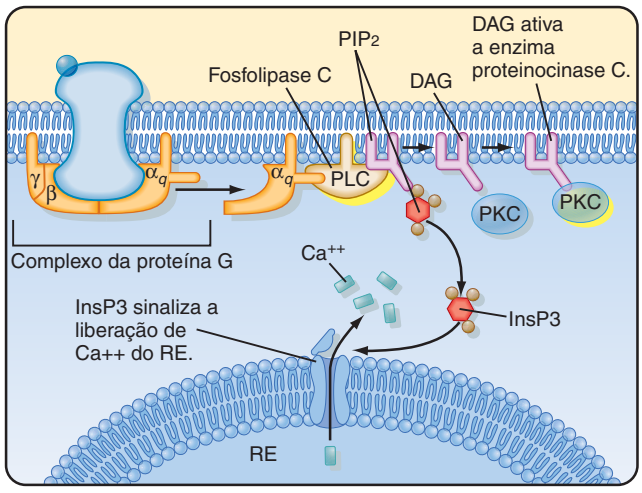
As proteínas G também regulam a fototransdução (Fig. 3-8, *B*). Nos bastonetes do olho, a absorção da luz pela rodopsina ativa a proteína G transducina, a qual, via subunidade α_t, ativa a fosfodiesterase do GMPc. A ativação desta fosfodiesterase reduz a concentração de GMPc e, desse modo, fecha o canal para cátion ativado pelo GMPc. A alteração subsequente da atividade do canal para cátion altera a voltagem da membrana. A sensibilidade peculiar dos bastonetes à luz — os bastonetes podem detectar um só fóton de luz — é devida à abundância de rodopsina nos bastonetes e amplificação do sinal (um fóton de luz) pela via de sinalização proteína G-fosfodiesterase do GMPc — canal iônico ativado por GMPc (ver Capítulo 8 para detalhes).



A Proteínas G atuando via adenilil ciclase



B Proteínas G atuando via fosfodiesterase

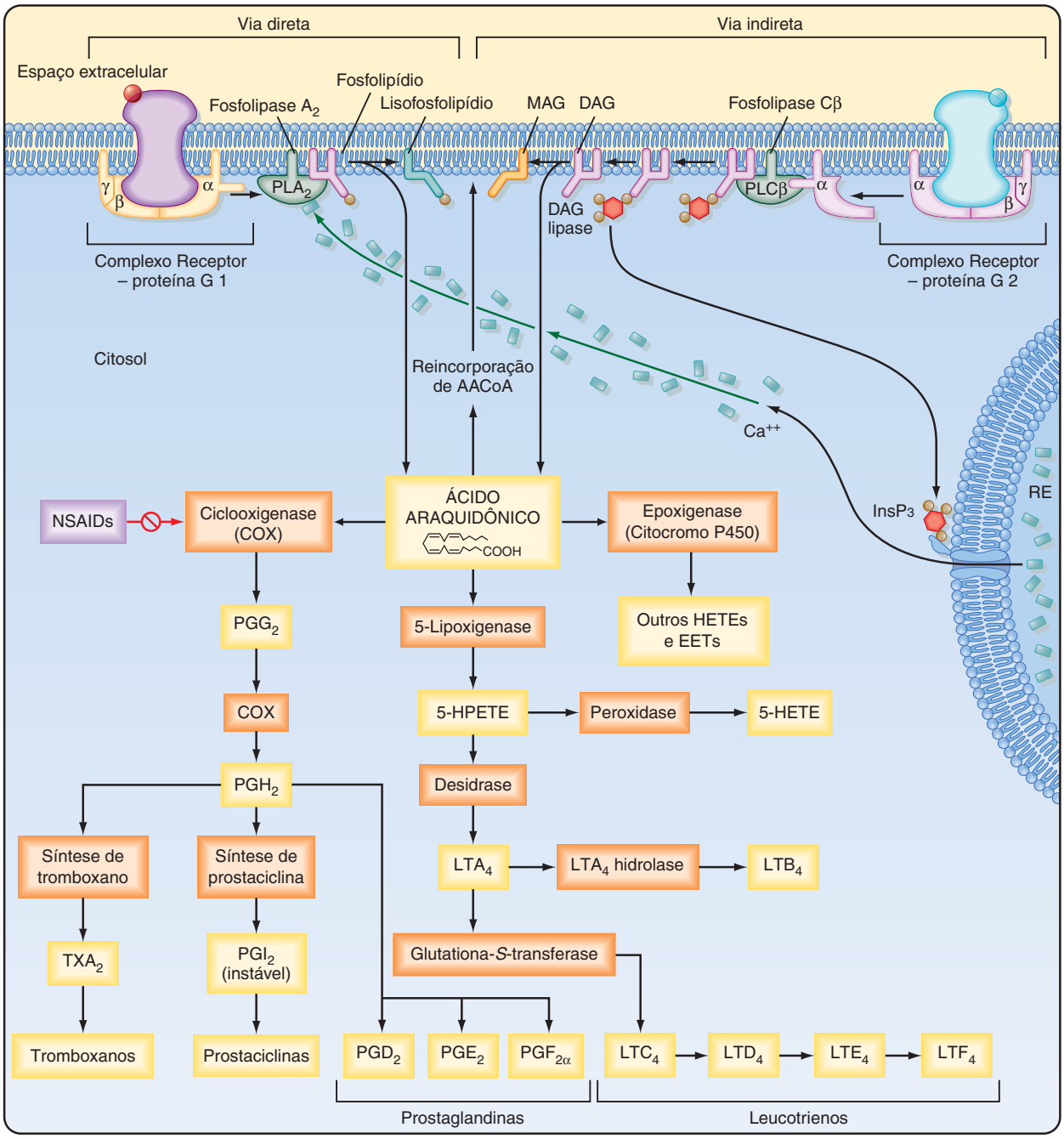


C Proteínas G atuando via fosfolipase

● **Figura 3-8.** Proteínas G heterotriméricas regulam **(A)** a adenilil ciclase e, dessa forma, modulam os níveis de AMPc e PKA; **(B)** as fosfodiesterases que modulam os níveis de GMPc e AMPc; e **(C)** as fosfolipases que liberam DAG. Em troca, o DAG ativa PKC e InsP3, que estimulam a liberação de Ca^{++} pelo retículo endoplasmático. (Redesenhado de Boron W, Boulpaep E: Medical Physiology. Philadelphia, Saunders, 2003).

As proteínas G também regulam as fosfolipases, família de enzimas que modulam diversas vias de sinalização (Fig. 3-8, *C*). Ligantes que ativam receptores que são acoplados à subunidade α_q estimulam a **fosfolipase C,** enzima que converte **fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2)** em **trifosfato de 1,4,5-inositol (InsP3)** e **DAG** (Fig. 3-8, *C*). O InsP3 é um segundo mensageiro que se difunde pelo retículo endoplasmático, onde ativa o canal para Ca^{++} ativado por ligante que libera Ca^{++} para o citosol, enquanto o DAG ativa a **proteinocinase C (PKC)**, que fosforila proteínas efetoras. Como descrito acima, tanto o Ca^{++} como a PKC influenciam as proteínas efetoras, bem como outras vias de sinalização, a produzir respostas.

Ligantes que se ligam aos GPCRs também podem ativar a **fosfolipase A_2,** enzima que libera o ácido araquidônico dos fosfolipídios de membrana (Fig. 3-9). O **ácido araquidônico** pode ser liberado pelas células, regulando células adjacentes ou estimulando a inflamação. Pode, também, ser retido no interior das células, onde é incorporado à membrana plasmática ou é metabolizado no citosol para formar segundos mensageiros intracelulares que afetam a atividade de enzimas e de canais iônicos (Fig. 3-9). Em uma via, as **ciclodoxi-**



● **Figura 3-9.** Vias de sinalização do ácido araquidônico. Consultar texto para mais detalhes. (Redesenhado de Boron W, Boulpaep E: Medical Physiology. Philadelphia, Saunders, 2003).

genases citosólicas facilitam o metabolismo do ácido aracdônico a prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclinas. As prostaglandinas atuam como mediadoras da agregação de plaquetas, causam constrição das vias respiratórias e induzem inflamação. Os tromboxanos também induzem agregação plaquetária e constrição de vasos sanguíneos, enquanto a prostaciclina inibe a agregação plaquetária e dilata os vasos sanguíneos. Em uma segunda via do metabolismo do ácido araquidônico, a enzima 5-lipoxigenase inicia a conversão de ácido araquidônico em **leucotrienos,** que participam das respostas alérgicas e inflamatórias, incluindo as causadoras de asma, de artrite reumatoide, e de doença intestinal inflamatória. A terceira via do metabolismo do ácido araquidônico é iniciada pela epoxigenase, enzima que facilita a geração de **ácido hidroxieicosatetraenoico (HETE)** e **ácido cis-epoxieicosatrienoico (EET**). Os HETE e EET aumentam a liberação de Ca^{++} pelo retículo endoplasmático e estimulam a proliferação celular.

O Ca^{++} também é um mensageiro intracelular que produz efeitos celulares via proteínas ligantes de Ca^{++}, mais notavelmente a **calmodulina** (CaM). Quando o Ca^{++} se liga à CaM, sua conformação é alterada e a mudança estrutural na CaM permite que ela se ligue a e regule outras proteínas sinalizadoras, incluindo a fosfodiesterase do AMPc, uma enzima que degrada AMPc a AMP que é inativo e incapaz de ativar PKA. Pela ligação a **cinases dependentes de CaM**, a CaM também fosforila resíduos específicos de serina e treonina em muitas proteínas, incluindo a cinase da cadeia leve da miosina facilitando a contração do músculo liso (Capítulo 14).

Fosfatases de Proteína e Fosfodiesterases Revertem a Ação da Cinase de Nucleotídeos Cíclicos

Existem duas formas de interromper um sinal iniciado por AMPc e por GMPc: aumentando a degradação desses nucleotídeos cíclicos por fosfodiesterases e defosforilação de efetores por **fosfatases** de proteínas. As fosfodiesterases facilitam a quebra de AMPc e GMPc em AMP e GMP, respectivamente, e são ativadas pela ativação dos GPCRs por ligantes (Fig. 3-8, *B*). As fosfatases defosforilam proteínas efetoras que foram fosforiladas por cinases como as PKA. O balanço entre fosforilação mediada por cinase e defosforilação mediada por fosfatase permite uma rápida e delicada regulação do estado fosforilado, e, assim, a atividade das proteínas sinalizadoras.

Proteínas G Monoméricas Pequenas

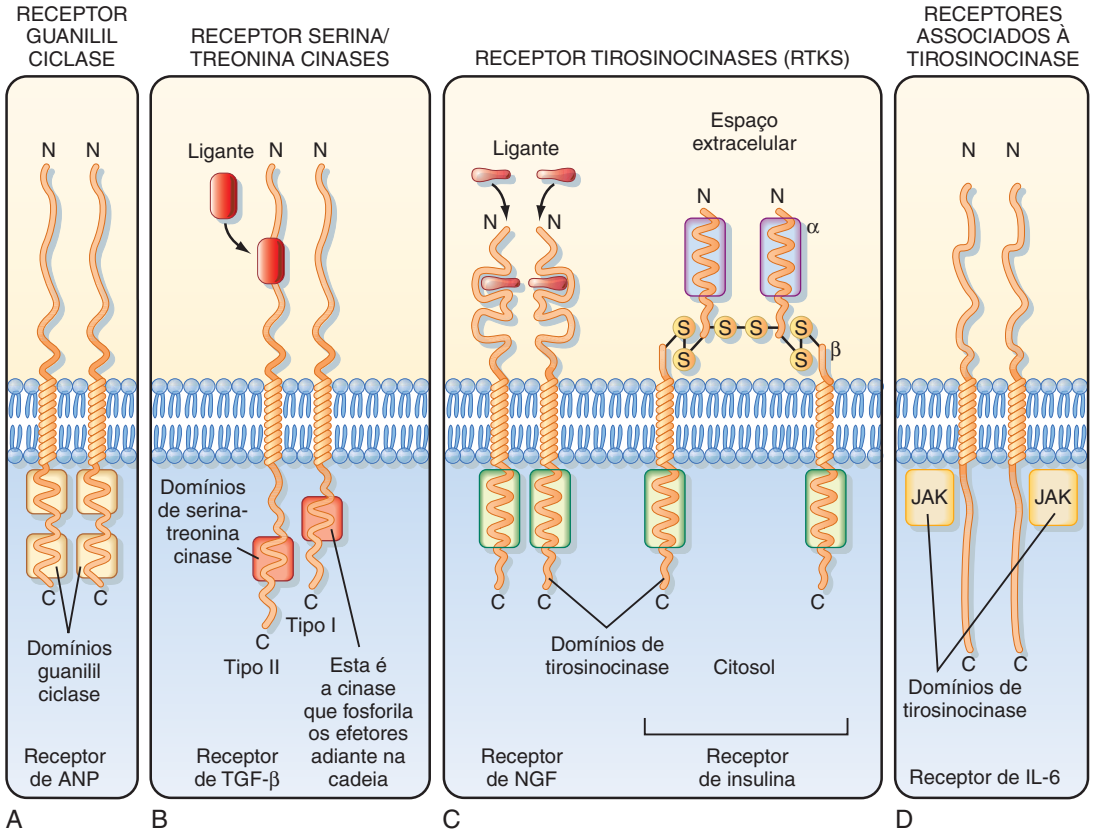
Proteínas de baixo peso molecular (proteínas G monoméricas) também desempenham papel importante em muitas vias de sinalização. Essas proteínas G monoméricas são compostas por proteína única de 20 a 40 kDa, e ligadas à membrana devido à adição de pós-translacional lipídios. Assim como as proteínas G heterotriméricas, sua atividade depende da ligação de GTP, e são reguladas por GEFs e GAPs. Proteínas G monoméricas foram classificadas em cinco famílias: Ras, Rho, Rab, Ran e Arf. As GTPases Ras regulam a expressão gênica e a proliferação, diferenciação e sobrevivida celular. As GTPases Rho regulam a organização citoesquelética da actina, a progressão do ciclo celular e a expressão gênica. Os membros da família das GTPases Rab regulam o transporte intravesicular e o tráfego de proteínas entre organelas nas vias secretórias e endocíticas. As GTPases Ran regulam o transporte nucleocitoplasmático de RNA e proteínas. Finalmente, as GTPases Arf, assim como as GTPases Rab, regulam o transporte vesicular.

Vias de Transdução de Sinal Ligadas a Receptor Catalítico

Existem diversas classes de receptores que apresentam atividade catalítica ou estão intimamente associados a proteínas que apresentam atividade catalítica. Quatro dessas classes irão ser discutidas, incluindo os receptores que funcionam como mediadores das respostas celulares ao peptídeo natriurético atrial (ANP) e do NO **(receptor guanilil ciclase);** do fator transformador de crescimento-β (TGF-β) **(receptor treonina/serina cinases**); do fator de crescimento epidérmico (EGF), do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) à insulina **(receptor tirosinocinase)**; e às interleucinas **(receptores associados à tirosinocinase)** (Fig. 3-10).

NO NÍVEL CELULAR

Existem duas isoformas da **ciclooxigenase: COX1** e **COX2;** os genes para cada uma delas estão localizados nos cromossomos 9 e 1, respectivamente. A COX1 é expressa constitutivamente. Quando ativada nas células endoteliais, a COX1 facilita a produção de prostaciclinas (Fig. 3-9), que inibem a formação de coágulos sanguíneos **(trombos).** A COX1 também facilita a produção de tromboxano A_2, que é pró-trombótico (Fig. 3-9). Dessa forma, a saúde cardiovascular depende em parte do balanço entre as prostaciclinas, geradas pelas células endoteliais, e o tromboxano A_2, que é produzido por células musculares lisas vasculares. A COX2 é ativada pelo estímulo inflamatório. Assim, a habilidade dos **fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (no inglês, NSAIDs)** (p. ex., aspirina®, ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, indometacina) em suprimir a resposta inflamatória é devida à inibição da COX2. Tanto a COX1 como a COX2 facilitam a produção de prostanoides que protegem o estômago. Evidências recentes sugerem que tanto a COX1 como a COX2 devem ser inibidas para produzir lesões do trato gastrointestinal. Consequentemente, os efeitos negativos dos NSAIDs na mucosa gástrica (p. ex., incidência aumentada de sangramento gastrointestinal) são mais prováveis devido à inibição de COX1 e COX2 por esses inibidores de COX não seletivos. Entretanto, doses baixas de **Aspirina®,** um NSAIDs, reduzem a produção de tromboxano A_2 pelas plaquetas com pouco efeito na produção endotelial de prostaciclina. Assim, a Aspirina®, em doses baixas é antitrombótica. Inibidores seletivos de COX2 (p. ex., celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib) são bastante eficazes na inibição seletiva de COX2 e são utilizados, extensivamente, para reduzir a resposta inflamatória. Devido ao fato de se acreditar que os inibidores de COX2 não apresentam os efeitos desagradáveis produzidos pelos NSAIDs no trato gastrointestinal, seu uso tem aumentado dramaticamente nos últimos anos. Entretanto, em 2005, o Food and Drug Administration (FDA) anunciou que os



● **Figura 3-10.** Quatro tipos de receptores catalíticos são ilustrados nesta figura. Consultar texto para detalhes. (Redesenhado de Boron W, Boulpaep E: Medical Physiology. Philadelphia, Saunders, 2003.)

fármacos seletivos para o COX2 estavam associados a aumento do risco de ataques cardíacos e derrames, quando comparados com placebos mas não quando comparados com NSAIDs não seletivos. O FDA concluiu que tanto os NSAIDs inibidores seletivos de COX2 como as não seletivos de COX2 estavam associados a risco aumentado para eventos cardiovasculares adversos, mais provavelmente pela inibição da produção de prostaciclina mediada por COX2, a qual, como descrito acima, é antitrombótico. Subsequentemente, o FDA exigiu que os NSAIDs COX2 seletivos e COX2 não seletivos portassem rótulo de aviso na embalagem do produto, chamando a atenção para o potencial de aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos. Além disso, apesar de muitas evidências sugerirem que os inibidores seletivos de COX2 não causam sangramentos gastrointestinais, evidências recentes levaram o FDA a exigir também que a indústria farmacêutica adicionasse no rótulo dos medicamentos seletivos para COX2, aviso sobre o potencial para aumento de risco para sangramento gastrointestinal. Os riscos cardiovasculares associados aos inibidores seletivos de COX2 continuam a ser tópico de debate e intensa pesquisa.*

*Consulte também Mitchell JA, Warner TD: COX isoforms in the cardiovascular system: Understanding the activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Nat Rev Drug Discov 5:75-86, 2006.

O ANP se liga ao domínio extracelular do receptor guanilil ciclase da membrana plasmática e induz mudança conformacional no receptor, o que causa a dimerização do receptor e ativação da guanilil ciclase, que metaboliza GTP em GMPc (Fig. 3-10, *A*). O GMPc ativa a **proteinocinase dependente de GMPc (PKG)** que fosforila proteínas em resíduos específicos de serina e treonina. No rim, o ANP inibe a reabsorção de sódio e água pelo ducto coletor (Capítulo 34).

O NO (óxido nítrico) ativa o receptor guanilil ciclase solúvel, que converte GTP em GMPc relaxando a musculatura lisa. A nitroglicerina por aumentar a produção de NO que aumenta o GMPc e, por conseguinte, relaxa a musculatura lisa das artérias coronárias, tem sido muito utilizada para tratar a ***angina pectoris*** (*i. e.*, dor torácica causada por fluxo sanguíneo inadequado para a musculatura cardíaca).

O receptor de TGF-β é uma treonina-serina cinase que tem duas subunidades (Fig. 3-10, *B*). A ligação do TGF-β à subunidade do tipo II faz com que esta fosforile a subunidade do tipo I em resíduos específicos de serina e treonina, o que, por conseguinte, fosforila outras proteínas efetoras depois, na cadeia em resíduos de serina e treonina, promovendo a resposta celular.

Existem duas classes de receptores de tirosinocinase. Os receptores do fator de crescimento neural (NGF) são exemplos típicos de uma classe (Fig. 3-10, *C*). A ligação do ligante a dois receptores de NGF facilita sua dimerização e a ativação da atividade da tirosinocinase. A ativação do receptor de insulina, que é tetraméri-

NO NÍVEL CELULAR

As GTPases Ras estão envolvidas em muitas vias de sinalização que controlam a divisão, proliferação e morte celular. Muitas proteínas da família Ras são **oncogênicas** (causadoras de câncer), enquanto outras parecem atuar como supressoras de tumores. Mutações nos genes Ras que inibem a atividade GTPase, assim como a superexpressão de proteínas Ras, como resultado de ativação transcricional, levam à proliferação celular contínua, grande passo no desenvolvimento do câncer em muitos órgãos, incluindo o pâncreas, cólon e pulmão. Além disso, mutações e superexpressões dos GEFs, que facilitam a troca de GTP por GDP, e GAPs que aceleram a hidrólise de GTP, também podem ser oncogênicas.

co e composto de duas subunidades α e duas β, pela ligação da insulina, é exemplo do outro tipo de receptor de tirosinocinase. A ligação da insulina às subunidades α produz alteração conformacional que facilita a interação entre os dois pares α e β. A ligação da insulina a seu receptor causa autofosforilação dos resíduos de tirosina nos domínios catalíticos das subunidades β, e o receptor ativado, então, fosforila proteínas citoplasmáticas para iniciarem seus efeitos celulares.

A quarta classe de receptores catalíticos inclui os receptores associados à tirosina que não têm qualquer atividade cinase intrínseca, mas se associam a proteínas que apresentam atividade tirosinocinase, incluindo as tirosinocinases da **família Src** e da **família Janus (JAK)** (Fig. 3-10, *D*). Os receptores, nessa classe, se ligam a várias citocinas, incluindo a interleucina-6 e a eritropoietina. As subunidades dos receptores associados à tirosinocinase se agregam em homodímeros (αα), heterodímeros (αβ) ou heterotrímeros (αβγ) quando o ligante se acopla. A agregação das subunidades aumenta a ligação das tirosinocinases, a que induz a atividade cinase e, dessa forma, fosforila os resíduos de tirosina nas cinases, assim como no receptor.

REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA PELAS VIAS DE TRANSDUÇÃO DE SINAL

Os hormônios esteroides e da tireoide, AMPc, e receptores tirosinocinases são fatores de transcrição que regulam a expressão gênica e, portanto, participam das vias de transdução de sinal. Esta seção discute a regulação da expressão gênica pelos hormônios esteroides e da tireoide, AMPc e receptores tirosinocinases.

Vias de Transdução de Sinal Ligadas a Receptor Nuclear

A família de receptores nucleares inclui mais de 30 genes e foi dividida em duas subfamílias, baseadas na estrutura e no mecanismo de ação: (1) receptores de hormônios esteroides e (2) receptores que se ligam ao ácido retinoico, hormônios da tireoide (iodotironinas) e vitamina D. Quando o ligante se acopla a esses receptores, o complexo ligante-receptor ativa os fatores de transcrição que se ligam ao DNA e regulam a expressão de genes (Figs. 3-2, 3-5 e 3-6).

A localização dos receptores nucleares é variada. Os receptores para glicocorticoides e mineralocorticoides estão localizados no citoplasma, onde interagem com chaperonas (*i. e.*, proteínas de choque térmico) (Fig. 3-2). A ligação do hormônio a esses receptores resulta em alteração conformacional que faz com que as chaperonas se dissociem de seu receptor, dessa forma, descobrindo um *motif* de localização nuclear que facilita a translocação do complexo hormônio ligado-receptor para o núcleo. Os receptores de estrogênio e progesterona estão localizados, primariamente, no núcleo, e os receptores dos hormônios da tireoide e do

NA CLÍNICA

A significância das vias de sinalização em medicina é ilustrada a seguir pela pequena lista de medicamentos populares que atuam por meio da regulação de vias de sinalização.

- **Aspirina®**, o primeiro fármaco (1899), inibe COX1 e COX2.
- **Agonistas e antagonistas de receptores β-adrenérgicos** são utilizados para tratar diversas condições médicas. Agonistas-β_1 aumentam a contratilidade e a frequência cardíacas em pacientes com baixa pressão sanguínea. Os agonistas-β_2 dilatam os brônquios e são utilizados para tratar asma e doença pulmonar obstrutiva crônica. Em contraste, os antagonistas β-adrenérgicos são utilizados para tratar pacientes com hipertensão, angina, arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca congestiva (Capítulo 18).
- **Fluoxetina** é medicamento antidepressivo que inibe a recaptação do neurotransmissor serotonina pela célula pré-sináptica, o que resulta em aumento da ativação dos receptores de serotonina (Capítulo 6).
- Vários anticorpos monoclonais são utilizados para tratar o câncer causado pela ativação de receptores de fatores de crescimento nas células cancerígenas. Por exemplo, o **trastuzumab** é anticorpo monoclonal utilizado para tratar mulheres com câncer metastático de mama que superexpressam **HER2/neu,** um membro da família de receptores EGF que estimulam o crescimento e diferenciação celular. O **cetuximab** e o **bevacizumab** são anticorpos monoclonais que são utilizados para tratar o câncer colorretal metastático e o câncer de cabeça e pescoço. Esses anticorpos se ligam e inibem o receptor EGF e, portanto, inibem o crescimento celular induzido pelo EGF nas células cancerígenas.
- Fármacos que inibem a fosfodiesterase tipo 5, específica para o GMPc, como o **sildenafil**, **tadalafil** e **vardenafil**, prolongam os efeitos de vasodilatação do NO e são utilizados para tratar pacientes com disfunção erétil e hipertensão arterial pulmonar.

ácido do retinoico estão localizados no núcleo, ligados ao DNA (Fig. 3-2).

Quando ativados pela ligação do hormônio, os receptores nucleares se ligam a sequências específicas do DNA, nas regiões regulatórias dos genes responsivos, denominados **elementos de resposta ao hormônio.** O ligante-receptor, quando se liga ao DNA, provoca alteração conformacional no DNA que inicia a transcrição. Os receptores nucleares também regulam a expressão gênica atuando como repressores transcricionais. Por exemplo, os glicocorticoides suprimem a **proteína-1 ativadora de transcrição (AP-1)** e o **fator nuclear κB (NF-κB)**, o que estimula a expressão de genes que causam inflamação. Por esse mecanismo, os glicocorticoides reduzem a inflamação.

Como notado acima, o AMPc é um segundo mensageiro importante. Além da sua importância na ativação da PKA, que fosforila resíduos específicos de serina e treonina nas proteínas, o AMPc estimula a transcrição de muitos genes, incluindo os que codificam hormônios, como somatostatina, glucagon e polipeptídeo intestinal vasoativo (Fig. 3-6). Muitos genes, ativados pelo AMPc, contêm o **elemento de resposta ao AMPc (CRE)** em seu DNA. O aumento do AMPc estimula a PKA, que se transloca para o núcleo, onde fosforila **CREB** e, consequentemente, aumenta sua afinidade à **proteína ligante de CREB (CBP).** O complexo CREB-CBP ativa a transcrição. A resposta é interrompida quando a PKA fosforila a fosfatase que defosforila o CREB.

Muitos fatores de crescimento, incluindo EGF, PDGF, NGF e insulina, se ligam e ativam receptores que apresentam atividade tirosinocinase. A ativação das tirosinocinases inicia uma cascata de eventos que aumentam a atividade da pequena proteína Ras ligante de GTP que, em uma série de etapas e proteínas intermediárias, leva à ativação transcricional de genes que estimulam o crescimento celular.

Os receptores associados à tirosinocinase, como notado acima, são ativados por diversos hormônios, incluindo citocinas, hormônio do crescimento e interferon. Esses receptores, apesar de não terem atividade tirosinocinase, eles estão associados à **família de proteínas Janus (JAK)** que apresentam atividade tirosinocinase. Uma vez ativados, o complexo hormônio-receptor associado à tirosinocinase ativa a JAK que fosforila os fatores de transcrição latentes, denominados **transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs).** Quando os STATs são fosforilados, em seus resíduos de tirosina, eles se dimerizam e, então, entram no núcleo e regulam a transcrição.

CONCEITOS-CHAVE

1. A função das células é estreitamente coordenada e integrada por sinais químicos externos, incluindo hormônios, neurotransmissores, fatores de crescimento, odorantes e produtos do metabolismo celular que servem como mensageiros químicos e proporcionam a comunicação célula-a-célula. Sinais químicos e físicos interagem com receptores localizados na membrana plasmática, no citoplasma e no núcleo. A interação destes sinais com seus receptores inicia uma cascata de ventos que medeiam a resposta a cada estímulo. Essas vias garantem que a resposta celular a sinais externos seja específica, amplificada, rigidamente regulada e coordenada.
2. Receptores acoplados à proteína G interagem com e regulam canais iônicos; a adenilil ciclase e a via de sinalização AMPc-PKA; as fosfodiesterases que também regulam as vias do sinalização do AMPc e do GMPc; e as fosfolipases, que regulam a produção de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos. As proteínas G monoméricas regulam muitos processos celulares, incluindo a expressão gênica, a organização citoesquelética da actina, a progressão do ciclo celular e o transporte vesicular intracelular.
3. Existem quatro subtipos de receptores catalíticos que medeiam a resposta celular à grande variedade de hormônios, incluindo ANP, NO, TGF-β, PDGF, insulina e interleucinas.
4. Existem dois tipos de receptores nucleares: um tipo que na ausência do ligante, está localizado no citoplasma, e, quando acoplado ao ligante, se transloca para o núcleo, e outra classe que reside permanentemente no núcleo. Ambas as classes de receptores regulam a transcrição gênica.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SEÇÃO DOIS

O SISTEMA NERVOSO

Kalman Rubinson e Eric J. Lang

CAPÍTULO 4	O Sistema Nervoso: Introdução às Células e aos Sistemas
CAPÍTULO 5	Geração e Condução dos Potenciais de Ação
CAPÍTULO 6	Transmissão Sináptica
CAPÍTULO 7	O Sistema Somatossensorial
CAPÍTULO 8	Sentidos Especiais
CAPÍTULO 9	Organização da Função Motora
CAPÍTULO 10	Funções Cerebrais Superiores do Sistema Nervoso
CAPÍTULO 11	O Sistema Nervoso Autônomo e Seu Controle Central

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 4

O Sistema Nervoso: Introdução às Células e aos Sistemas

O sistema nervoso representa uma rede de comunicações e controle que permite que o organismo interaja, de modo apropriado, com o seu ambiente. Esse ambiente inclui tanto o meio externo (o mundo fora do corpo) quanto o interno (os componentes e cavidades do corpo). O sistema nervoso pode ser dividido nas áreas central e periférica, e cada uma delas apresenta subdivisões. O sistema nervoso periférico (SNP) representa interface entre o meio ambiente e o sistema nervoso central (SNC). Ele inclui os neurônios sensitivos (ou aferentes primários), neurônios motores somáticos e neurônios motores autônomos. Os neurônios motores autônomos são abordados no Capítulo 11.

As funções gerais do sistema nervoso incluem a detecção sensorial, o processamento das informações e a expressão do comportamento. Outros sistemas, como os sistemas endócrino e imunológico, apresentam algumas dessas funções, mas o sistema nervoso é especializado para elas.

A detecção sensorial é o processo pelo qual os neurônios transformam a energia ambiental em sinais neuronais. Ela é feita por neurônios especiais, chamados receptores sensoriais. Diversas formas de energia podem ser sentidas, incluindo a mecânica, luminosa, sonora, química, térmica e, em alguns animais, elétrica.

O processamento das informações, incluindo o aprendizado e a memória, depende da comunicação intercelular nos circuitos neuronais. O mecanismo envolve eventos elétricos e químicos. O processamento das informações inclui:

1. Transmissão da informação pelas redes neuronais
2. Transformação da informação por meio da recombinação com outras informações (integração neuronal)
3. Percepção da informação sensorial
4. Armazenamento e recuperação da informação (memória)
5. Planejamento e implementação de comandos motores
6. Processos de pensamento e conscientização
7. Aprendizado
8. Emoção e motivação

O comportamento é resultante da totalidade das respostas do organismo a seu meio. O comportamento pode não ser evidente, como na percepção, mas os animais só podem expressar um comportamento por meio de atos motores (como uma contração muscular) ou resposta autonômica (liberação de produtos glandulares). Nos humanos, a linguagem constitui um conjunto de comportamentos particularmente importantes, participando do processamento e armazenamento das informações. O aprendizado e a memória são formas especiais de processamento de informação que permitem que o comportamento se modifique, de maneira apropriada, em resposta a desafios ambientais vividos antes.

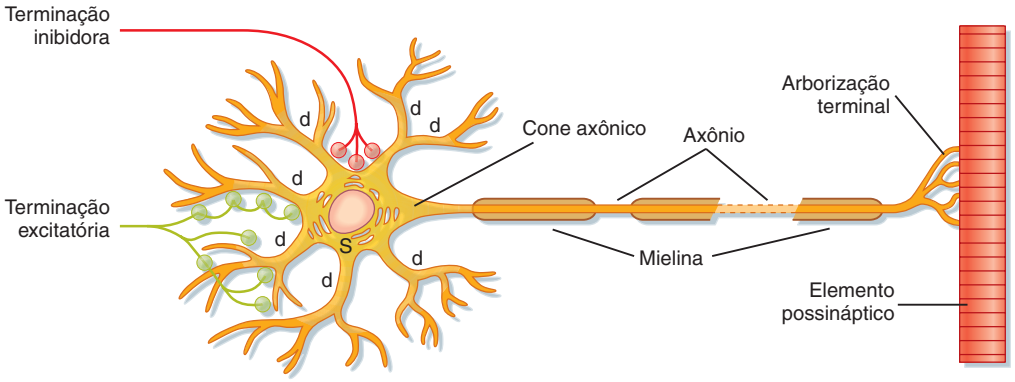
COMPONENTES CELULARES DO SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso é composto por células, por tecido conjuntivo e por vasos sanguíneos. Os **neurônios** (células nervosas) e a **neuróglia** ("cola nervosa") são os principais tipos celulares. Os neurônios são anatômica e fisiologicamente especializados para a comunicação e sinalização, e essas propriedades são fundamentais para o funcionamento do sistema nervoso. Tradicionalmente, as células da neuróglia são caracterizadas como células de suporte que sustentam metabólica e fisicamente os neurônios, mas também isolam os neurônios uns dos outros e ajudam a manter o meio interno do sistema nervoso.

Neurônios

O neurônio é a unidade funcional do sistema nervoso (Fig. 4-1), e os circuitos neurais são formados por neurônios conectados sinapticamente. A atividade neuronal é, geralmente, codificada por sequências de potenciais de ação propagados ao longo dos axônios nos circuitos neuronais (Capítulo 5). A informação codificada é transportada de um neurônio para outro por meio da transmissão sináptica (Capítulo 6). Na transmissão sináptica, os potenciais de ação que chegam à terminação pré-sináptica levam à liberação de um neurotransmissor químico. O neurotransmissor pode excitar a célula pós-sináptica (provavelmente, para que descarregue um ou mais potenciais de ação), inibir a atividade dessa célula pós-sináptica ou influenciar a ação de outras terminações axônicas.

O neurônio típico consiste do corpo celular, ou soma, de número variável de estruturas semelhantes aos galhos de uma árvore, os dendritos e o axônio. O corpo celular (pericário, soma) do neurônio contém o núcleo, o nucléolo da célula e também tem aparelho biossintético bem desenvolvido para produzir os constituintes da membrana, enzimas sintéticas e outras substâncias químicas necessárias para as funções especializadas das células nervosas. O aparelho biossintético neuronal inclui os corpúsculos de Nissl, que são agregados de retículo endoplasmático rugoso, e proeminente aparelho de Golgi. O soma também contém inúmeras mitocôndrias e elementos do citoesqueleto, incluindo neurofilamentos e microtúbulos. Em contraste com a maioria das



● **Figura 4-1.** Diagrama esquemático de neurônio e seus principais componentes. A maior parte das informações aferentes, de outras células, termina em sinapses nos dendritos (d), mas alguns podem terminar no soma (S). As terminações excitatórias tendem a terminar mais distalmente nos dendritos do que as terminações inibidoras, que, em geral, terminam no soma. (Reproduzido de Williams PL, Warwick R: Functional Neuroanatomy of Man. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1975.)

células do corpo, os neurônios apresentam diversos formatos e tamanhos. Neurônios com morfologia semelhante, geralmente, caracterizam regiões específicas do SNC. A variação morfológica é produzida por diferenças no padrão de ramificação dos dendritos e do axônio.

Os dendritos são ramificações do soma que, conforme se dividem, diminuem de espessura, e que, em geral, transmitem a informação para o corpo celular. O conjunto de dendritos de um neurônio é chamado árvore dendrítica. Em alguns neurônios, os dendritos têm mais de 1 mm de comprimento, podendo representar mais de 90% de sua superfície. Os dendritos proximais (próximos do corpo celular) contêm corpúsculos de Nissl e partes do aparelho de Golgi. Entretanto, os microtúbulos e neurofilamentos são as principais organelas citoplasmáticas dos dendritos. Como os dendritos representam a principal área de recepção do estímulo sináptico de outros neurônios, o formato e tamanho da árvore dendrítica, bem como a população e distribuição dos canais na membrana dendrítica, são determinantes importantes de como o estímulo sináptico afetará o neurônio. O estímulo sináptico, para os dendritos, pode ser conduzido passivamente para o corpo celular, mas esses sinais, normalmente, diminuem de intensidade conforme passam para o soma e, assim, não teriam muita influência nas células maiores. Porém, os dendritos dos neurônios maiores podem ter zonas ativas que, em geral, usam canais dependentes de Ca^{++} e de voltagem que produzem picos de voltagem importantes na integração de estímulos sinápticos múltiplos para um só neurônio (Capítulo 6).

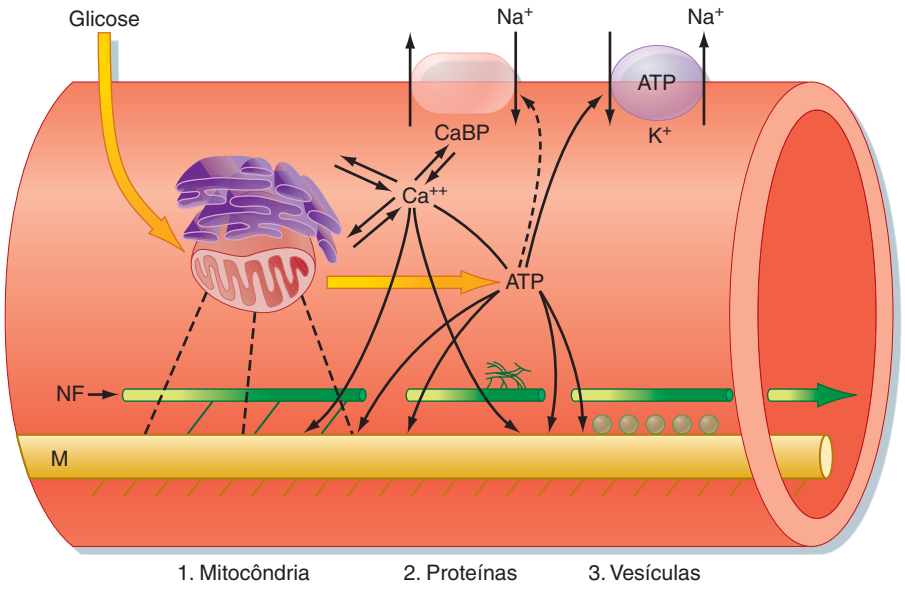
O axônio é a extensão da célula que leva o estímulo de uma célula para o próximo neurônio ou, no caso do neurônio motor, para um músculo. Em geral, cada neurônio tem apenas um axônio que, normalmente, tem diâmetro uniforme. O comprimento e diâmetro do axônio dependem do tipo de neurônio. Alguns axônios não são maiores do que os dendritos, enquanto outros podem ter mais de um metro de comprimento. Os axônios podem ter ramos ortogonais discretos, mas, em geral, terminam por várias ramificações, chamadas de arborização terminal (Fig. 4-1). O tamanho, formato e organização da arborização terminal determinam as células com as quais entrará em contato. O axônio se origina do soma (ou, às vezes, de um dendrito proximal), na região especializada chamada cone axônico. O cone axônico e o axônio diferem do soma e dos dendritos proximais por não terem retículo endoplasmático rugoso, ribossomos livres e aparelho de Golgi. Geralmente, os potenciais de ação são gerados no cone axônico, onde existe grande concentração dos canais necessários (Capítulos 5 e 6). Como o soma é a usina metabólica do axônio, é óbvio que soma grande é necessário para manter axônios longos, de grosso calibre, enquanto neurônios muito pequenos estão associados a axônios curtos. Assim, os axônios, além de transmitirem informações pelos circuitos neuronais, também transportam substâncias químicas para os terminais sinápticos, ou a partir deles, pelo transporte axônico. Por essa razão, os axônios degeneram quando são desconectados do corpo celular.

Transporte Axônico

A maioria dos axônios é muito extensa para permitir o movimento eficiente de substâncias do soma para as terminações sinápticas por difusão simples. Os componentes da membrana e do citoplasma originados no aparelho biossintético do soma devem ser distribuídos para repor materiais secretados ou desativados ao longo do axônio e, especialmente, para os elementos das terminações pré-sinápticas. Um mecanismo especial de transporte, chamado transporte axônico, é responsável por essa distribuição (Fig. 4-2).

Existem diversos tipos de transporte axônico. As organelas e mitocôndrias são transportadas, de modo relativamente rápido, pelo transporte axônico rápido. Substâncias dissolvidas no citoplasma, como as proteínas, são levadas pelo transporte axônico lento. Nos mamíferos, o transporte axônico rápido chega a 400 mm/dia, enquanto o transporte axônico lento é feito a 1 mm/dia. Vesículas sinápticas, que são transportadas pelo fluxo axônico rápido, podem passar do soma de neurônio motor na medula espinal até a junção neuromuscular, localizada no pé de uma pessoa, em cerda de 2,5 dias. Em comparação, o movimento de algumas proteínas solúveis, por essa mesma distância, pode levar cerca de 3 anos.

O transporte axônico requer energia metabólica e envolve íons cálcio. Os microtúbulos formam o sistema



● **Figura 4-2.** Propôs-se que o transporte axônico dependesse do movimento de filamentos transportadores. Esse sistema requer energia, que é fornecida pela glicose. As mitocôndrias controlam o nível de cátions no axoplasma, fornecendo ATP para as bombas de íons. O Ca^{++} é cátion importante para o transporte axônico. Os filamentos transportadores se movem ao longo do citoesqueleto (microtúbulos [M] ou neurofilamentos [NF]) por meio de ligações cruzadas. Os componentes transportados se ligam aos filamentos de transporte. CaBP, proteína de ligação do Ca^{++}; NF, neurofilamentos.

de guias ao longo dos quais as organelas se movem (Fig. 4-2). As organelas se conectam aos microtúbulos por meio de ligação semelhante à que ocorre entre os filamentos finos e grossos das fibras dos músculos esqueléticos. O Ca^{++} desencadeia o movimento das organelas ao longo dos microtúbulos. Proteínas motoras especiais, associadas aos microtúbulos, chamadas cinesina e dineína, são necessárias para o transporte axônico.

O transporte axônico se dá nas duas direções. O transporte do soma para os terminais axonais é chamado transporte axonal anterógrado. Esse processo envolve a cinesina e permite a reposição das vesículas sinápticas e das enzimas responsáveis pela síntese de neurotransmissores nos terminais sinápticos. O transporte feito na direção oposta, impulsionado pela dineína, é chamado transporte axônico retrógrado. Esse processo faz com que a membrana reciclada das vesículas sinápticas retorne para o soma, para que seja submetida à degradação nos lisossomos.

NA CLÍNICA

Alguns vírus e toxinas podem se deslocar pelos nervos periféricos usando o transporte axônico. Por exemplo, herpes-zoster, o vírus da varicela invade as células do gânglio da raiz dorsal. Ele pode permanecer nesses neurônios por muitos anos. Entretanto, o vírus é eventualmente ativado devido à alteração do estado imunológico do indivíduo. Ele é, então, transportado ao longo dos axônios sensitivos da pele. Outro exemplo é o transporte axônico da toxina tetânica. O *Clostridium tetani* cresce em feridas sujas, e se o indivíduo não tiver sido vacinado contra o tétano, a toxina é transportada retrogradamente pelo axônio dos neurônios motores. Essa toxina atinge o espaço extracelular do corno ventral da medula, bloqueando os receptores sinápticos para aminoácidos inibidores. Esse processo resulta nas convulsões tetânicas.

A MATRIZ DE SUPORTE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O ambiente local da maior parte dos neurônios do SNC é controlado de tal forma que, normalmente, essas células são protegidas de variações extremas na composição do líquido extracelular que os banha. Esse controle é dado pela função de tampão da micróglia, pela regulação da circulação do SNC, pela presença da barreira hematoencefálica e pelas trocas de substâncias entre o líquido cerebrospinal (LCE) e o fluido extracelular do SNC.

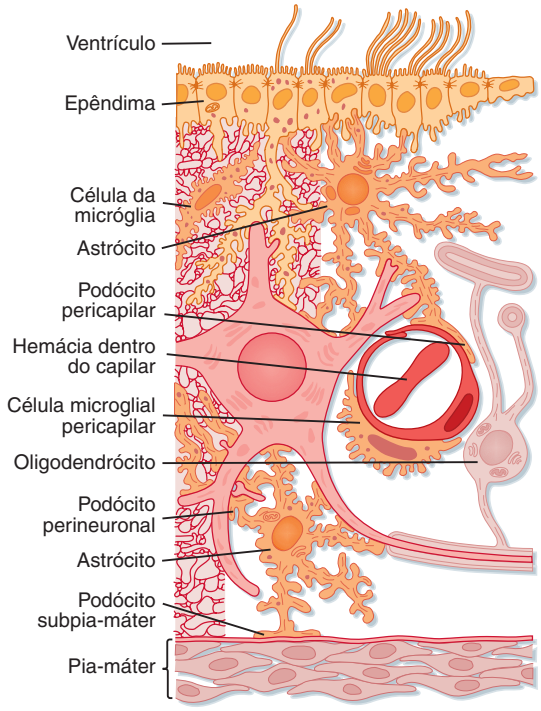
Neuróglia

A neuróglia, ou células de suporte, engloba os principais elementos celulares não-neurais do sistema nervoso (Fig. 4-3). O número de células da glia no SNC humano supera, por uma ordem de grandeza, o número de neurônios: existem cerca de 10^{13} células da glia e 10^{12} neurônios.

A neuróglia não participa, diretamente, da comunicação a curto prazo da informação no sistema nervoso, mas auxilia essa função. Por exemplo, alguns tipos de células da glia capturam moléculas de neurotransmissores e, desse modo, influenciam de forma direta a atividade sináptica. Outras formam as bainhas de mielina de vários axônios, o que aumenta a velocidade dos potenciais de ação ao longo dos axônios (Capítulo 5), permitindo, assim, que alguns axônios se comuniquem, rapidamente, por distâncias relativamente longas.

As células da neuróglia no SNC incluem os astrócitos e oligodendrócitos (Fig. 4-3) e, no SNP, as células de Schwann e células satélites. As células da micróglia e do epêndima também são consideradas células gliais centrais.

Os astrócitos (assim chamados devido a seu formato) ajudam a regular o microambiente do SNC. Seus processos entram em contato com os neurônios e cercam grupos de terminações sinápticas, isolando-as de sinapses adjacentes e do espaço extracelular geral. Os astrócitos também têm podócitos que entram em con-



● **Figura 4-3.** Representação esquemática dos elementos não-neuronais do SNC. São mostrados dois astrócitos que terminam no soma e nos dendritos de um neurônio. Também fazem contato com a superfície pial, com capilares ou com ambos. Um oligodendrócito forma a bainha de mielina para os axônios. A micróglia e células ependimais também são mostradas. (Reproduzido de Williams PL, Warwick R: Functional Neuroanatomy of Man. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1975.)

NO NÍVEL CELULAR

Os astrócitos são interligados por junções comunicantes, formando sincício, pelo qual pequenas moléculas e íons podem se redistribuir ao longo de gradientes de concentração ou pelo fluxo de corrente. Quando a atividade neural normal dá origem ao aumento local do $[K^+]$ extracelular, essa rede possibilita a redistribuição espacial do K^+, em grande área, por meio do fluxo de corrente de diversos astrócitos.

Em condições de hipóxia, como a que pode estar associada com a isquemia, secundária à obstrução de uma artéria (*i. e.*, derrame), a $[K^+]$ extracelular pode aumentar até 20 vezes em determinada região do cérebro. Isso despolariza os neurônios e terminais sinápticos, resultando na liberação de transmissores, como o glutamato, que aumentam a liberação de K^+ pelos neurônios. Essa liberação adicional só faz exacerbar o problema, podendo levar à morte neuronal. Em tais circunstâncias, os astrócitos locais, provavelmente, captam o excesso de K^+ pelo simporte K^+-Cl^-, e não pelo tamponamento espacial, pois a elevação do $[K^+]$ extracelular tende a ser disseminada e não localizada.

tato com os capilares e tecido conjuntivo na superfície do SNC, a pia-máter (Fig. 4-3). Os podócitos podem participar da medição da entrada de substâncias no SNC. Essas células podem ativamente captar íons K^+ e neurotransmissores, que são metabolizados, biodegradados ou reciclados. Assim, os astrócitos servem para tamponar o ambiente extracelular dos neurônios em relação aos íons e aos neurotransmissores. Seu citoplasma contém filamentos gliais que fornecem suporte mecânico para o tecido do SNC. Após lesão, os podócitos dos astrócitos que contêm esses elementos se hipertrofiam e formam "cicatriz" glial.

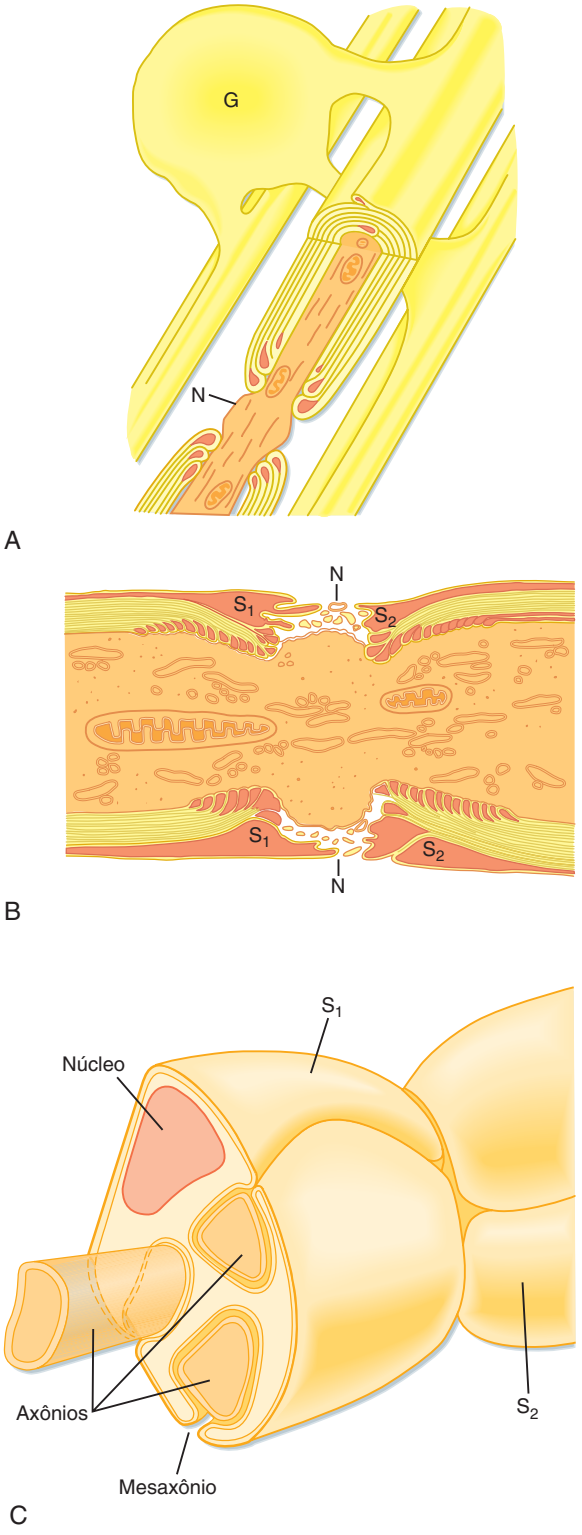
Muitos axônios são cercados por capa de mielina, que é formada pelo enrolamento em espiral de diversas camadas de membrana da célula glial (Fig. 4-4 e Fig. 4-1). No SNC, os axônios mielinizados são envolvidos pela membrana dos oligodendrócitos (Fig. 4-4, *A*) e os axônios não-mielinizados não o são. No SNP, os axônios não-mielinizados são isolados pelas células de Schwann (Fig. 4-4, *C*) e os axônios mielinizados são envoltos por múltiplas camadas de membranas das células de Schwann, semelhantes ao revestimento dos oligodendrócitos dos axônios centrais. A principal diferença é que muitos axônios centrais podem ser mielinizados por um só oligodendrócito, enquanto na periferia cada célula de Schwann cerca apenas um axônio. A mielina aumenta a velocidade de condução do potencial de ação devido, em parte, à restrição do fluxo de corrente iônica por pequenas porções não-mielinizadas do axônio entre as bainhas adjacentes das células de Schwann, os nódulos de Ranvier (Fig. 4-4, *B*; ver também Capítulo 5).

Células satélites encapsulam as células dos gânglios das raízes dorsais e dos nervos cranianos, regulando seu microambiente de modo semelhante dos astrócitos.

As células da micróglia são células fagocitárias latentes. Quando o SNC é danificado, a micróglia ajuda a remover os produtos celulares produzidos pela lesão. Elas são auxiliadas pela neuróglia e por outras células fagocitárias que invadem o SNC a partir da circulação.

As células ependimárias formam o epitélio que reveste os espaços ventriculares do cérebro, que contêm o LCE. Diversas substâncias cruzam, facilmente o epêndima, localizado entre o espaço extracelular do cérebro e o LCE. A maior parte do líquido cerebrospinal é secretada por células ependimais especializadas dos plexos coroides, localizadas no sistema ventricular.

A maioria dos neurônios do sistema nervoso adulto é formada por células pós-mitóticas (apesar de algumas células-tronco permanecerem em locais específicos do cérebro). Muitos precursores gliais, que ainda podem se dividir e se diferenciar, estão presentes no cérebro adulto. Portanto, as células gliais são os elementos celulares que dão origem à maior parte dos tumores cerebrais intrínsecos no adulto. Por exemplo, os tumores cerebrais podem ser derivados dos astrócitos (cujo grau de malignidade varia do astrocitoma, de crescimento lento, ao glioblastoma multiforme, que é rapidamente fatal), da oligodendróglia (oligodendroglioma) ou das células ependimais (ependimoma). Células meníngeas também dão origem a tumores de crescimento lento (meningiomas) que comprimem o tecido cerebral, da mesma forma que as células de Schwann (p. ex., "neurinoma acústico", tumor formado no oitavo nervo craniano pelas células de Schwann). No cérebro dos recém-nascidos, os neurônios ainda



estão se dividindo e podem, às vezes, originar neuroblastomas (p. ex., na raiz do quarto ventrículo) ou retinoblastoma (no olho).

A Barreira Hematoencefálica

O movimento de moléculas grandes e com carga do sangue para o cérebro e medula é consideravelmente restringido. A restrição se deve, em parte, à ação de barreira das células endoteliais capilares no SNC e às junções oclusivas entre elas. Os astrócitos também podem ajudar a limitar o movimento de determinadas substâncias. Por exemplo, os astrócitos podem captar íons K^+ e, desse modo, regular a $[K^+]$ o espaço extracelular. Alguns agentes farmacêuticos, como a penicilina, são removidos do SNC por mecanismos de transporte.

O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Entre outras funções, o SNC recolhe informações sobre o meio ambiente, por meio do SNP; processa essa informação e torna parte dela consciente; organiza respostas reflexas e comportamentais; é responsável pela cognição, pelo aprendizado e pela memória e planeja e executa movimentos voluntários. O SNC inclui a medula e o encéfalo (Fig. 4-5).

O sistema nervoso de todos os vertebrados começa como invaginação de fenda longitudinal, na parte espessada da placa ectodérmica, a placa neural. O fechamento da fenda neural resulta na formação do tubo neural oco, ladeado dorsolateralmente pelas colunas da crista neural. O ectoderma se fecha, acima do tubo neural invaginado, formando a pele do dorso. Subsequentemente, o tubo neural dá origem ao SNC, enquanto a crista neural é a fonte das células das raízes dorsais e dos gânglios autonômicos, das células de Schwann, dos discos de Merkel e dos melanócitos, para citar apenas alguns exemplos.

NA CLÍNICA

A barreira hematoencefálica pode ser alterada por processos patológicos encefálicos. Por exemplo, tumores cerebrais podem permitir a entrada de substâncias oriundas do sangue que, normalmente, seriam impedidas de entrar no encéfalo. Os radiologistas podem explorar esse aspecto e introduzir uma substância na circulação que, normalmente, não atravessaria a barreira hematoencefálica. Se essa substância pode ser visualizada por exames de imagem, seu vazamento para a região ocupada pelo tumor encefálico pode ser usado para demonstrar a distribuição do tumor.

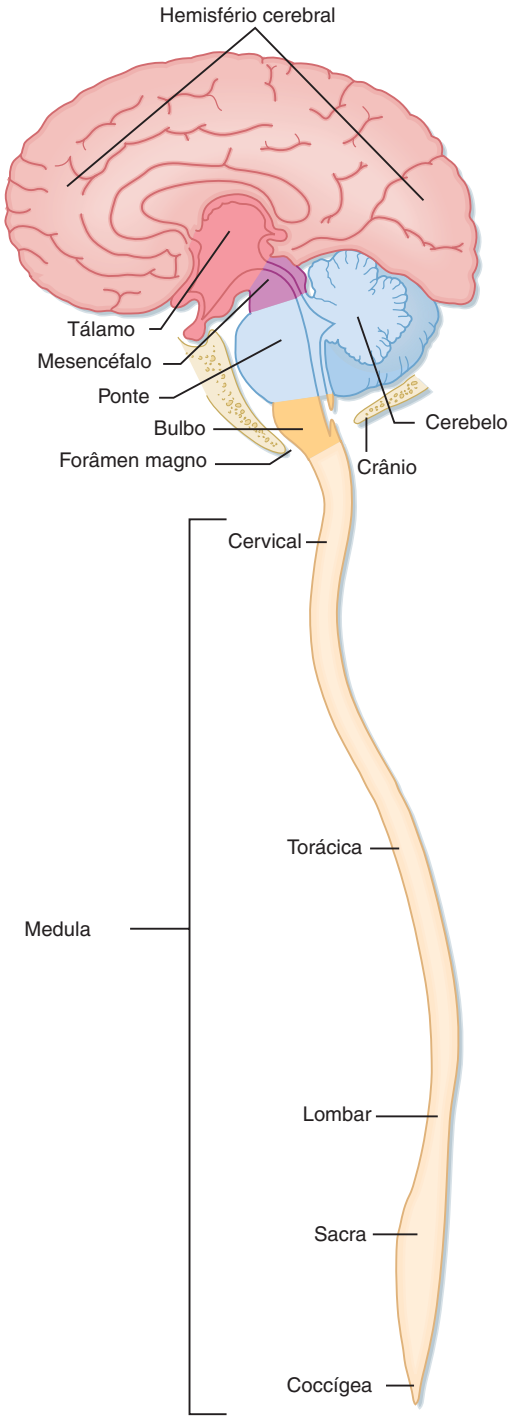
● **Figura 4-4.** As bainhas de mielina dos axônios. **A,** Axônios mielinizados no SNC. Um mesmo oligodendrócito (G) envia diversos podócitos e cada um envolve, de forma espiralada, um axônio, formando a bainha de mielina. É mostrado corte transversal do axônio. A mielina de um só oligodendrócito termina antes do próximo revestimento de outro oligodendrócito. A porção nua de axônio, entre esses segmentos, é chamada nodo de Ranvier (N). A condução dos potenciais de ação se dá por meio de saltos, de um nodo para outro. **B,** Corte longitudinal de axônio mielinizado no SNP. O nodo de Ranvier (N) é mostrado entre bainhas adjacentes formadas por duas células de Schwann (S_1 e S_2). (Reproduzido de Patton HD et al: Introduction to Basic Neurology. Philadelphia, Saunders, 1976.) **C,** Representação tridimensional de um feixe de axônios não-mielinizados envolvidos por células de Schwann. A superfície de corte do feixe encontra-se à esquerda. Um dos três axônios não-mielinizados é mostrado saindo do feixe. O mesaxônio, assim como o núcleo da célula de Scwhann, está identificado. À direita encontra-se a junção com a célula de Schwann adjacente.

A porção superior do tubo neural se dilata para formar três vesículas encefálicas primárias, o rombencéfalo, mesencéfalo e prosencéfalo. Caudalmente, a vesícula rombencefálica (rombencéfalo = cérebro romboide ou no formato de losango) é contínua à medula. O rombencéfalo desenvolve a parte caudal, o bulbo, e a parte rostral, que inclui a ponte e o cerebelo. O mesencéfalo mantém o mesmo nome. Acima, o prosencéfalo forma o diencéfalo (tálamo e hipotálamo) e, mais rostralmente, o telencéfalo (cérebro). O espaço dentro dessas vesículas transforma-se nos ventrículos e no aqueduto cerebral, repletos de líquido. A maior, que forma os ventrículos laterais, se desenvolve no interior do telencéfalo; o estreito terceiro ventrículo permanece entre as duas metades do diencéfalo. O lúmen estreito do mesencéfalo torna-se o aqueduto cerebral, e o quarto ventrículo é espaço do rombencéfalo.

A enorme expansão do telencéfalo eventualmente recobre o tálamo, o mesencéfalo e parte do cerebelo. O telencéfalo em expansão assume o formato de luva de boxe. Sua superfície é dividida em cinco lobos, cujos nomes são derivados dos ossos do crânio que os recobre: frontal, parietal, temporal e occipital (Fig. 4-6) Os hemisférios cerebrais esquerdo e direito estão conectados, na linha média, por grosso feixe de axônios, o corpo caloso (Fig. 4-7, *A*). A expansão dos lobos frontal, parietal e temporal esconde e isola o lobo da ínsula, daí o seu nome, no interior da fissura lateral (Fig. 4-7A).

A medula (parte inferior da Fig. 4-5) pode ser subdividida em diversas regiões, cada uma composta por diversos segmentos que recebem a denominação da vértebra por meio da qual suas raízes nervosas entram ou saem: oito cervicais, 12 torácicas, cinco lombares, cinco sacras e uma coccígea. Cada porção mantém sua aparência tubular, mas seu lúmen, o canal espinal pode, não se manter patente (Fig. 4-7, *H*).

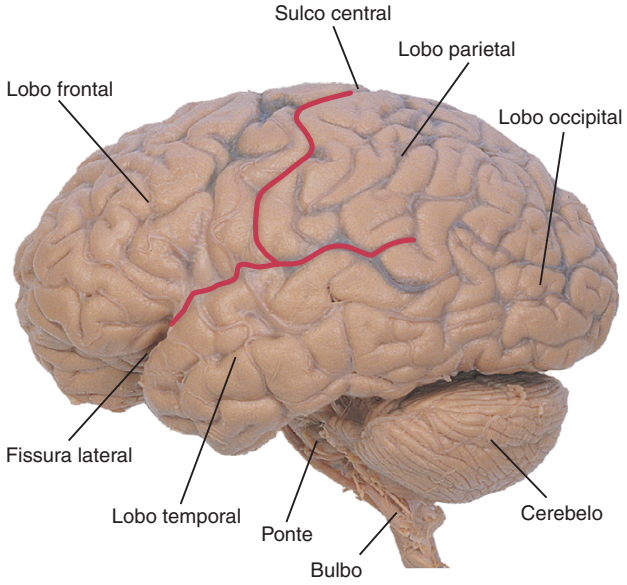
A Tabela 4-1 apresenta as principais funções das diversas partes do SNC.



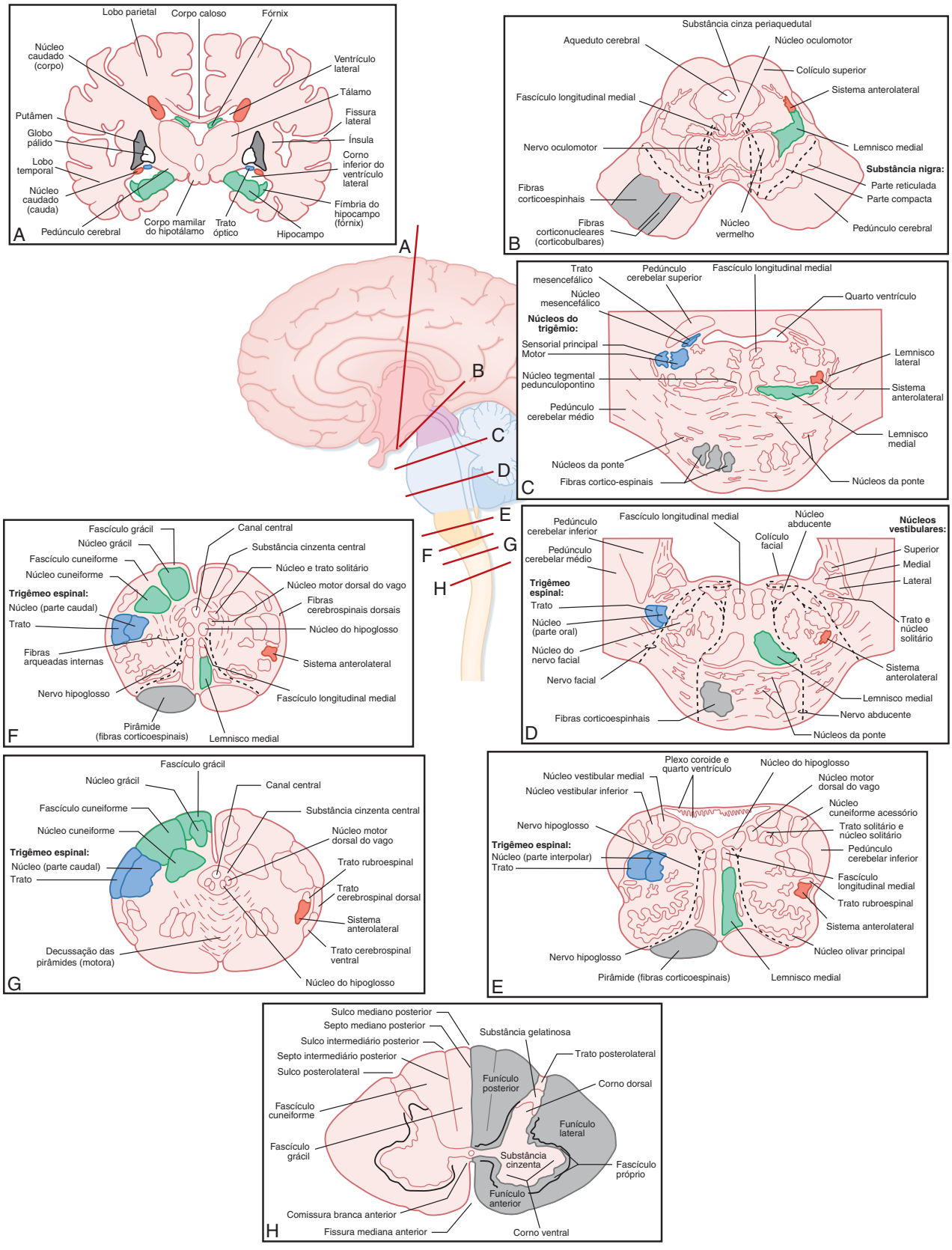
● **Figura 4-5.** Esquema dos principais componentes do SNC, apresentados em uma visão longitudinal mediana. (De Haines DE [ed]: Fundamental Neuroscience and Basic Clinical Applications, 3rd Ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2006.)

Circuitos Celulares no Sistema Nervoso Central

Os receptores sensoriais podem ser classificados em termos do tipo de energia que transduzem (p. ex., fotorreceptores fazem a transdução da luz, mecanorre-



● **Figura 4-6.** Vista lateral do encéfalo humano mostrando o hemisfério esquerdo, cerebelo, ponte e bulbo. Repare na divisão dos lobos cerebrais (frontal, parietal, occipital e temporal) e as duas fissuras principais (lateral e central). (De Nolte J, Angevine J: The Human Brain in Photographs and Diagrams, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 2000.)



● **Figura 4-7.** Seções representativas de diversos níveis do cérebro mostrando as principais referências anatômicas. **A,** Cerebelo e tálamo; **B,** mesencéfalo; **C,** porção superior da ponte; **D,** porção inferior da ponte; **E,** porção superior do bulbo; **F,** porção inferior do bulbo; **G,** junção bulbo-medula; **H,** medula cervical.

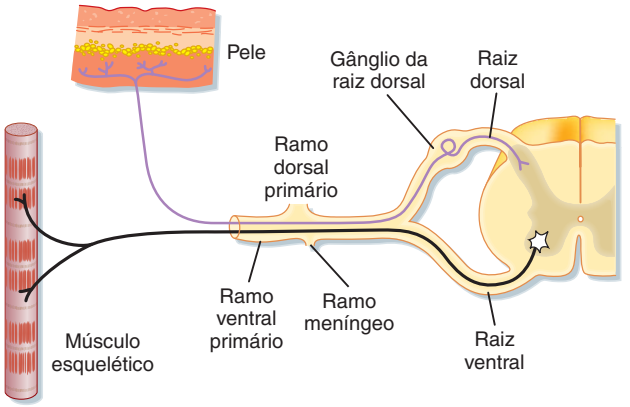
● Tabela 4-1. Partes e Funções do Sistema Nervoso Central

Região	Nervos (Entrada/Saída)	Funções Gerais
Medula	Raízes dorsais/ventrais	Entrada de estímulos sensoriais, circuitos reflexos, saída de estímulos motores somáticos e autônomos
Bulbo	Nervos cranianos VIII-XII	Controle cardiovascular e respiratório, entrada de estímulos auditivos e vestibulares, reflexos do tronco cerebral
Ponte	Nervos cranianos V-VIII	Controle respiratório/urinário, controle dos movimentos oculares, controle sensorial/motor da face
Cerebelo	VIII nervo craniano	Coordenação motora, aprendizado motor, equilíbrio
Mesencéfalo	Nervos cranianos III-IV	Transferência e mapeamento acústicos, controle dos olhos (incluindo movimentos, reflexos do cristalino e pupilares), modulação da dor
Tálamo	Nervo craniano II	Transferência sensorial e motora para o córtex cerebral, regulação da ativação cortical, entrada de estímulos visuais
Hipotálamo		Controle autonômico e endócrino, comportamento motivado
Gânglios da base		Molda os padrões de inibição motora talamocortical
Córtex cerebral	Nervo craniano I	Percepção sensorial, cognição, aprendizado e memória, planejamento motor e movimentos voluntários, linguagem

ceptores fazem a transdução de deslocamento e força) ou de acordo com a fonte de entrada (p. ex., exterorreceptores exterior sinalizam eventos externos, proprioceptores sinalizam a posição de parte do corpo em relação ao espaço ou a outra região do corpo). Neurônios aferentes primários são conectados, perifericamente, a receptores sensoriais, estruturas especializadas que transduzem alterações da energia ambiental. Em geral, essa informação é transmitida ao SNC por salvas de potenciais de ação nos neurônios aferentes primários. O corpo dessas células fica localizado nos gânglios da raiz dorsal e dos nervos cranianos. Cada neurônio aferente primário tem dois tipos de processo: (1) o processo periférico que se estende, distalmente, por nervo periférico, até chegar aos receptores sensoriais apropriados e (2) o processo central que entra no SNC por meio de raiz dorsal ou de nervo craniano (Fig. 4-8).

No SNC, os axônios, geralmente, formam feixes ou tratos. Os nomes usados para os tratos, em geral, descrevem sua origem e terminação. Por exemplo, o trato cerebrospinal leva informação da medula para o cerebelo. O termo **via** é semelhante a trato mas, é usado, genericamente, para sugerir uma função em particular (p. ex., a via auditiva: uma série de conexões interneuronais, com inúmeras sinapses, que transportam e processam a informação auditiva).

O comportamento é expresso pelos movimentos resultantes da contração das fibras musculares ou pela liberação de compostos químicos das glândulas. Esses eventos são desencadeados pela ativação dos neurônios motores, como são chamadas as células cujos axônios deixam o SNC para afetar a periferia. Por exemplo, uma unidade motora pode ser considerada a unidade básica do movimento, sendo formada pelo neurônio motor α, por seu axônio e por todas as fibras musculares esqueléticas que ele inerva. Um neurônio motor α (e sua unidade motora) pode participar de muitos reflexos e movimentos voluntários, ao responder aos neurônios centrais e vias que fazem sinapse com ele. Como o neurônio motor α (nos mamíferos) e seu axônio representam a única forma de comunicação entre o sistema nervoso e o músculo, esses neurônios motores são chamados via final comum. Às vezes, eles também são chamados de "neurônios motores inferiores"



● Figura 4-8. Diagrama da medula, raízes nervosas e nervo espinhal. Um neurônio aferente primário é mostrado com seu corpo celular no gânglio da raiz dorsal e seus processos central e periférico distribuídos, respectivamente, à substância cinzenta da medula e a um receptor sensorial na pele. O neurônio motor α é mostrado com seu corpo celular na substância cinzenta da medula, projetando seu axônio pela raiz ventral para inervar uma fibra muscular esquelética.

para distingui-los dos "neurônios motores superiores" centrais, que fazem sinapse com eles por meio de diversas vias centrais.

Regiões do SNC que contêm altas concentrações de vias axônicas (e pouquíssimos neurônios) são designadas **substância branca,** pois a bainha de mielina dos axônios reflete a luz. Por outro lado, regiões que contêm altas concentrações de neurônios e dendritos são referidas como **substância cinzenta.** Os axônios também estão presentes na substância cinzenta. A intensidade do metabolismo da substância cinzenta é muito maior do que a da substância branca e, consequentemente, é mais vascularizada. Um grupo de neurônios no SNC é chamado **núcleo,** semelhante ao que seria chamado gânglio fora do SNC. Quando os neurônios estão organizados em camadas, eles formam um **córtex.** O córtex mais proeminente recobre toda a superfície dos hemisférios cerebrais, onde a variação de sua estrutura reflete a organização funcional geral do cérebro (Fig. 10-3).

Líquido Cerebroespinal

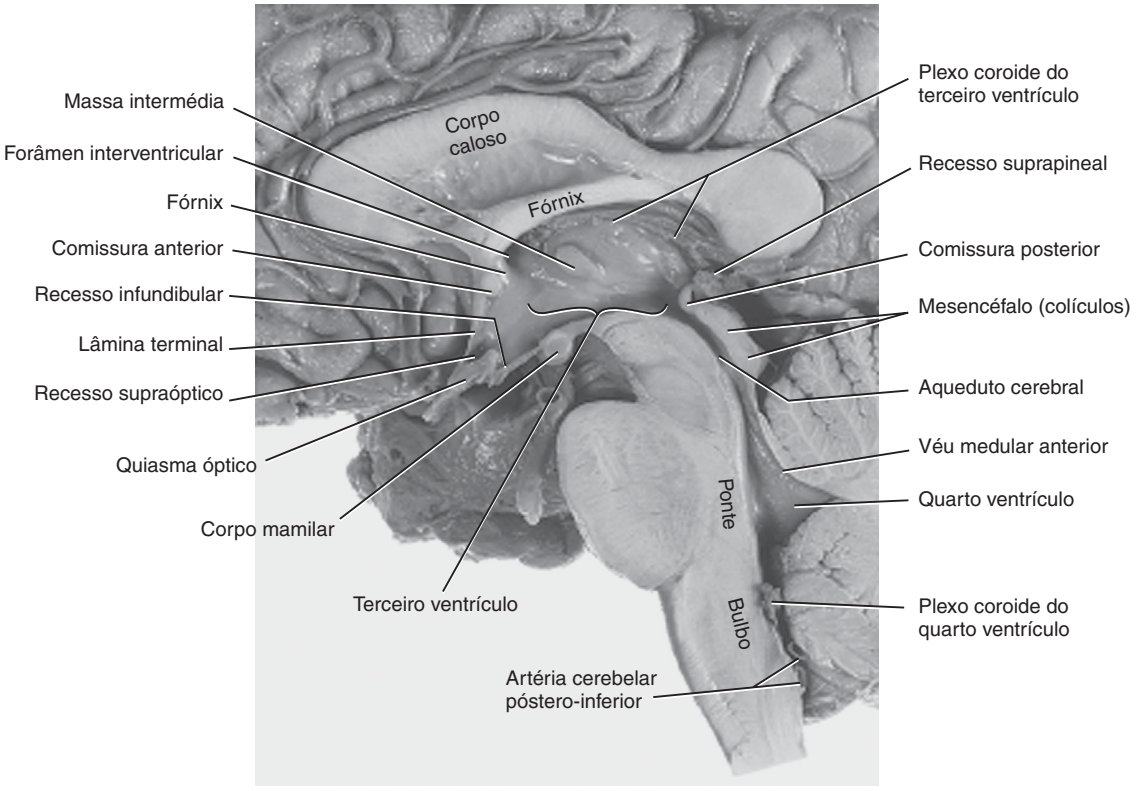
O líquido cerebrospinal ocupa o sistema ventricular, série de espaços interconectados no encéfalo e o espaço subaracnoideo que banha, diretamente, o cérebro. O volume do LCE, nos ventrículos cerebrais, é de cerca de 30 mL, enquanto o do espaço subaracnoideo é de cerca de 125 mL. Como cerca de 0,35 mL de LCE é produzido a cada minuto, o líquido cerebrospinal é substituído mais de três vezes a cada dia. O LCE intraventricular reflete a composição do espaço extracelular cerebral pela livre troca através do epêndima, e o cérebro "flutua" no LCE presente no espaço subaracnoideo, para minimizar o efeito de forças mecânicas externas.

O LCE é formado, principalmente, pelos plexos coroides que contêm células ependimárias especializadas para o transporte. Os plexos coroides estão localizados nos ventrículos laterais, e nos terceiro e quarto ventrículos (Fig. 4-9). Os ventrículos laterais estão situados dentro dos dois hemisférios cerebrais. Eles se conectam com o terceiro ventrículo pelo forâmen interventricular (de Monro). O terceiro ventrículo se encontra na linha média do diencéfalo. O aqueduto central (de Sylvius) atravessa o mesencéfalo e conecta o terceiro com o quarto ventrículo. O quarto ventrículo está localizado entre a ponte e o bulbo, abaixo, e o cerebelo, acima. O canal central da medula continua caudalmente, a partir do quarto ventrículo, apesar de, em geral, nos adultos, o canal não se encontrar patente.

O LCE deixa o sistema ventricular por meio de três aberturas (a abertura medial de Magendie e as duas aberturas de Luschka) localizadas no teto do quarto ventrículo. Depois de deixar o sistema ventricular, o LCE circula pelo espaço subaracnoideo que circunda o cérebro e a medula. As regiões em que esses espaços se expandem são chamadas cisternas. Um exemplo é a cisterna lombar, que cerca as raízes lombares e sacras abaixo do nível em que a medula termina. A cisterna lombar é o alvo da punção lombar, procedimento usado, clinicamente, para coletar LCE. Grande parte do LCE é removida pelo fluxo de massa que passa através das granulações aracnoides, que atuam como válvulas, levando o LCE para os seios venosos da dura-máter.

Como o líquido extracelular no SNC se comunica com o LCE, a composição deste é indicador útil da composição do ambiente extracelular dos neurônios do encéfalo e da medula. A Tabela 4-2 lista os principais constituintes do líquido cerebrospinal na cisterna lombar. A concentração sanguínea dos mesmos elementos também é apresentada, apenas para comparação. A concentração de glicose, K^+ e proteínas é menor no LCE, mas a de Na^+ e Cl^- é maior. Além do mais, o LCE praticamente não tem hemácias. A maior concentração de Na^+ e Cl^- permite que o LCE seja isotônico em relação ao sangue, apesar da reduzida concentração de proteínas.

A pressão da coluna de líquido cerebrospinal varia de 120 a 180 mm H_2O quando o indivíduo está deitado. A intensidade da produção de LCE é relativamente independente da pressão nos ventrículos e do espaço subaracnoideo e da pressão arterial. Entretanto, sua



● **Figura 4-9.** Vista sagital média do cérebro mostrando o terceiro e o quarto ventrículos, o aqueduto cerebral do mesencéfalo e o plexo coroide. O LCE, formado pelo plexo coroide dos ventrículos laterais, entra nessa circulação pelo forâmen interventricular. Repare, também, na localização do corpo caloso e de outras comissuras. (Reproduzido de Haines DE [ed]: Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2006.)

intensidade de absorção está diretamente relacionada à pressão do LCE.

REAÇÕES DO TECIDO NERVOSO À LESÃO

A lesão do tecido nervoso desencadeia respostas dos neurônios e da neuróglia. Exceto em casos específicos, quando um neurônio é perdido, ele não pode ser substituído, pois os neurônios são células pós-mitóticas.

● Tabela 4-2. Constituintes do Líquido Cerebrospinal e do Sangue

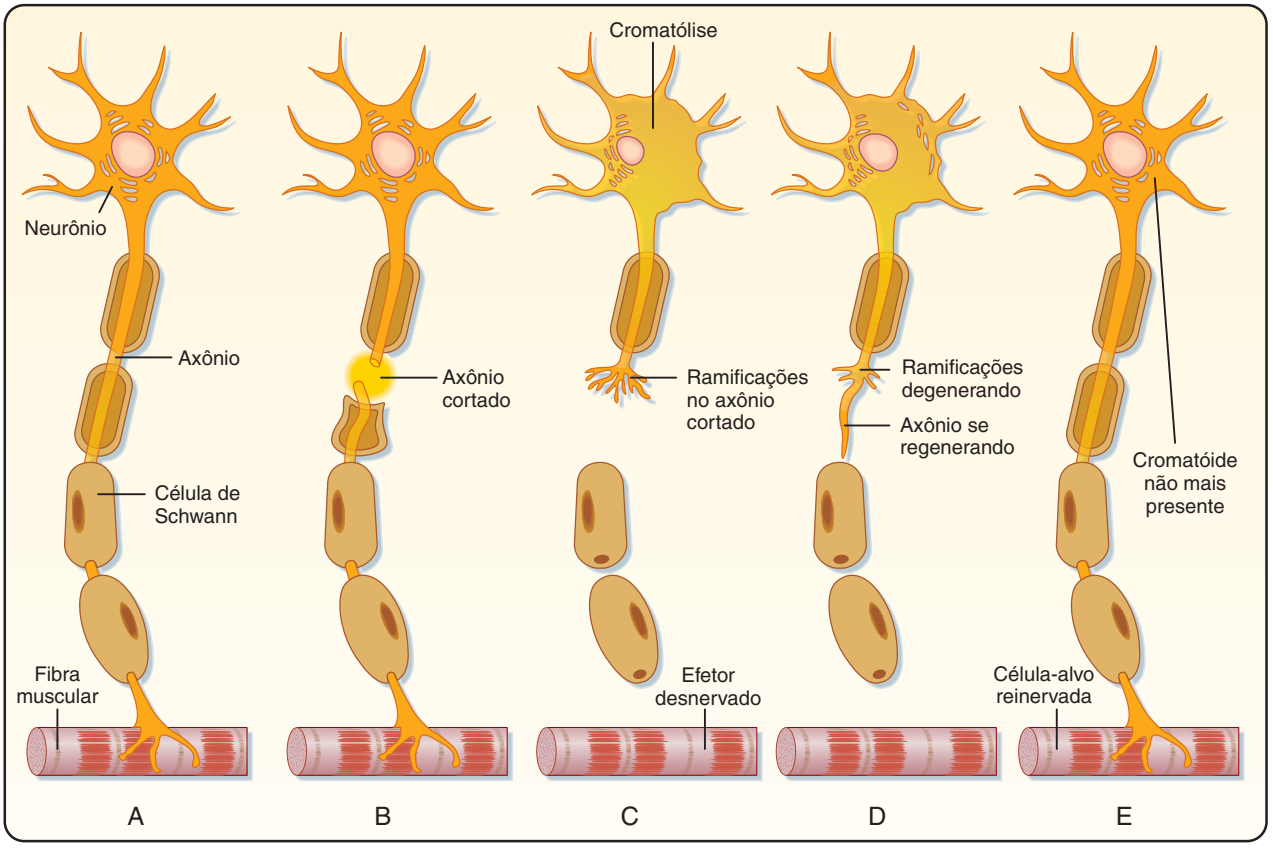
Constituinte	LCE Lombar	Sangue
Na^+ (mEq/L)	148	136-145
K^+ (mEq/L)	2,9	3,5-5
Cl^- (mEq/L)	120-130	100-106
Glicose (mg/dL)	50-75	70-100
Proteína (mg/dL)	15-45	$6,8 \times 10^3$
pH	7,3	7,4

De Willis WD, Grossman RG: Medical Neurobiology, 3rd ed. St. Louis, Mosby, 1981.

Degeneração

Quando um axônio é cortado, seu soma pode mostrar "reação axônica" ou cromatólise. Normalmente, os corpúsculos de Nissl se coram bem com anilina básica, que se ligam ao RNA dos ribossomos (Fig. 4-10, *A*). Após a lesão (Fig. 4-10, *B*), o neurônio tenta reparar o axônio por meio da produção de novas proteínas estruturais e as cisternas do retículo endoplasmático rugoso se distendem com os produtos da síntese proteica. Os ribossomos parecem desorganizados e os corpúsculos de Nissl se coram fracamente pela anilina básica. Esse processo, chamado de cromatólise, altera o padrão de coloração (Fig. 4-10, *C*). Além disso, o soma pode ficar edematoso e arredondado, e o núcleo assume posição excêntrica. Essas alterações morfológicas refletem os processos citológicos que acompanham o aumento da síntese de proteínas.

Como o axônio não pode sintetizar novas proteínas, a porção do axônio localizada distalmente ao ponto de corte morre (Fig. 4-10, *C*). Em alguns dias, o axônio e todas as terminações sinápticas associadas a ele se desintegram. No caso de axônios mielinizados, no SNC, a bainha de mielina também se fragmenta, sendo, por fim, removida pela fagocitose. Entretanto, no SNP as células de Schwann, que formavam a bainha de mielina, permanecem viáveis, passando por divisão celular. Essa sequência de eventos foi descrita, originalmente, por Waller, sendo chamada de degeneração walleriana.



● Figura 4-10. A, Neurônio motor normal inervando uma fibra muscular esquelética. **B,** O axônio motor foi cortado e o neurônio motor está passando por cromatólise. **C,** Com o passar do tempo, ocorre o desenvolvimento de novas ramificações e **D,** O axônio se regenera quando as ramificações em excesso (supérfluas) se degeneram. **E,** Quando a célula alvo é reinervada, a cromatólise desaparece.

NA CLÍNICA

A obstrução da circulação do LCE leva a aumento da sua pressão e hidrocefalia, o acúmulo anormal de líquido no crânio. Na hidrocefalia, os ventrículos se distendem e, se o aumento de pressão for mantido, ocorre perda de tecido cerebral. Quando a obstrução está no sistema ventricular ou no forâmen do quarto ventrículo, é chamada hidrocefalia não-comunicante. Se a obstrução estiver no espaço subaracnoideo ou nas vilosidades aracnoideas, é chamada hidrocefalia comunicante.

Se os axônios, que fornecem a única informação sináptica ou a predominante a neurônio ou a célula efetora, forem seccionados, a célula pós-sináptica pode apresentar degeneração transneuronal e, até mesmo, morte. O exemplo mais conhecido é a atrofia das fibras musculares esqueléticas depois que sua inervação, por neurônios motores, foi interrompida. Se apenas um ou alguns neurônios forem removidos, os outros axônios podem desenvolver terminações adicionais, substituindo o espaço sináptico dos axônios danificados, aumentando sua influência na célula pós-sináptica.

Regeneração

Após a perda do axônio, devido à lesão, muitos neurônios do SNP podem regenerar novo axônio. O coto proximal do axônio danificado desenvolve diversas ramificações (Fig. 4-10, *C*) que crescem ao longo do trajeto original do nervo, se ele estiver disponível (Fig. 4-10, *D*). As células de Schwann do coto distal sobrevivem à degeneração walleriana, proliferam e formam fileiras ao longo do curso anterior do axônio. Os cones de desenvolvimento dos novos axônios crescem ao longo dessas fileiras de células de Schwann, podendo vir a reinervar as estruturas periféricas originais (Fig. 4-10, *E*). As células de Schwann remielinizam os axônios. A velocidade da regeneração é limitada pela intensidade do transporte axônico lento a cerca de 1 mm/dia.

No SNC, os axônios seccionados também desenvolvem novas ramificações. Entretanto, não existe direcionamento adequado para esses ramos, em parte porque a oligodendróglia não forma um caminho ao longo do qual esses ramos podem crescer. Essa limitação pode ser consequência do fato de que uma só célula da oligodendróglia é responsável pela mielinização de vários axônios centrais, enquanto na periferia uma célula de Schwann fornece mielina apenas para um axônio. Além disso, sinais químicos diferentes podem ter efeitos diversos nas tentativas periféricas e centrais de regeneração. A formação de cicatriz glial, pelos astrócitos, é outro obstáculo para a regeneração do SNC.

Fatores Tróficos

Conhecem-se diversas proteínas que afetam o crescimento dos axônios e a manutenção das conexões sinápticas e, dentre elas, o fator de crescimento neural (NGF) é a substância mais estudada. Inicialmente, imaginava-se que o NGF aumentava o crescimento e mantinha a integridade de diversos neurônios derivados da crista neural, incluindo as pequenas células dos gânglios da raiz dorsal e dos neurônios autônomos pós-ganglionares. Entretanto, o NGF também afeta alguns neurônios no SNC.

Foram descritos, também, outros fatores de crescimento, incluindo os fatores de crescimento derivados do encéfalo, a neurotrofina 3, a neurotrofina 4, a neurotrofina 5 e o fator neurotrófico ciliar. Alguns desses fatores afetam o crescimento das células grandes do gânglio da raiz dorsal ou os neurônios motores.

Grande variedade de fatores moleculares participa na diferenciação, no crescimento e na migração dos neurônios para os locais apropriados no SNP e SNC, enquanto outro grande contingente influencia o crescimento e direcionamento dos axônios, conforme estes se estendem dos neurônios para alcançar seu alvos sinápticos. A alteração pré-natal e perinatal desses fatores, secundária a influências genéticas ou ambientais, pode resultar em malformações, localizações ectópicas e erros no circuito que podem estar associados com déficits funcionais localizados (p. ex., perda de uma única função) ou globais (p. ex., retardo mental). As influências ambientais conhecidas incluem a radiação, a exposição a substâncias químicas, o consumo materno de álcool e a desnutrição.

CONCEITOS-CHAVE

1. As funções gerais do sistema nervoso incluem a excitabilidade, a detecção sensorial, o processamento de informações e o comportamento. Tipos diferentes de neurônios são especializados para diferentes funções.
2. O SNC inclui a medula e o encéfalo. O encéfalo abrange o bulbo, ponte, cerebelo, mesencéfalo, tálamo, hipotálamo, gânglios da base e córtex cerebral.
3. O SNP inclui os neurônios aferentes primários e os receptores sensoriais que eles inervam, os neurônios motores somáticos e os neurônios autonômicos.
4. O neurônio é a unidade funcional do sistema nervoso. Essas células contêm núcleo e nucléolo, corpúsculos de Nissl (retículo endoplasmático rugoso), aparelho de Golgi, mitocôndrias, neurofilamentos e microtúbulos.
5. A informação é transportada pelos circuitos neuronais por potenciais de ação nos axônios dos neurônios e pela transmissão sináptica entre os axônios, dendritos e somas de outros neurônios e células efetoras.
6. Os receptores sensoriais incluem os exteroceptores e proprioceptores. Os estímulos são os eventos ambientais que excitam os receptores sensoriais, os efeitos dos estímulos representam as respostas e a transdução sensorial é o processo pelo qual os estímulos são detectados.
7. Os receptores sensoriais podem ser classificados em termos do tipo de energia que eles transduzem ou de acordo com a fonte da informação recebida. O nome das vias centrais, geralmente, se refere a sua origem e término ou ao tipo de informação transportada. O neurônio motor representa a única forma de comunicação entre o SNC e os efetores, como os

músculos e glândulas. Ele é, geralmente, chamado de "via final comum", já que é a única forma de o SNC expressar suas funções como comportamento.

8. Substâncias químicas são distribuídas ao longo dos axônios pelo transporte rápido ou lento: a direção do transporte axônico pode ser anterógrada ou retrógrada.
9. As células da neuróglia incluem os astrócitos (regulam o microambiente do SNC), oligodendrócitos (formam a mielina no SNC), células de Schwann (formam a mielina no SNP), células ependimárias (forram os ventrículos) e micróglia (macrófagos do SNC). A bainha de mielina aumenta a velocidade de condução dos axônios.
10. O plexo coroide forma o líquido cerebrospinal. O LCE difere do sangue, pois sua concentração de K^+, glicose e proteína é menor, enquanto a de Na^+ e Cl^- é maior; o LCE geralmente não possui hemácias.
11. A composição do fluido extracelular do SNC é regulada pelo LCE, pela barreira hematoencefálica e pelos astrócitos.
12. A lesão do axônio causa a reação axônica (cromatólise) no corpo celular e degeneração walleriana do axônio distal à lesão. A regeneração de axônios do SNP é mais provável do que dos axônios do SNC.
13. O crescimento e manutenção dos axônios são afetados por fatores tróficos, como o fator de crescimento neural.

CAPÍTULO 5

Geração e Condução dos Potenciais de Ação

O **potencial de ação** é alteração rápida, do tipo tudo-ou-nada, do potencial de membrana, seguida por retorno ao potencial repouso da membrana.

- A base dos potenciais de ação são os canais iônicos, controlados pela voltagem, presentes na membrana plasmática.
- O potencial de ação é propagado com a mesma forma e amplitude ao longo de todo o axônio.
- Os potenciais de ação, em geral, são iniciados no segmento inicial do axônio.
- O potencial de ação é a base da capacidade de transportar sinais das células nervosas.
- Os padrões dos potenciais de ação conduzidos codificam a informação transmitida pelas células nervosas.

Este capítulo descreve como os potenciais de ação são gerados e conduzidos. É discutida e explicada a influência da geometria do axônio, da distribuição dos canais de íons e da mielina. Também são apresentadas as formas pelas quais a informação é codificada, pela frequência e pelo padrão dos potenciais de ação, nas células individuais e em grupos de células nervosas. Por fim, como o sistema nervoso contribui com informações importantes sobre o mundo externo, por meio de receptores sensoriais específicos, são revistos os princípios gerais da transdução da codificação sensoriais. Informações mais detalhadas sobre esses mecanismos e sistemas sensoriais são encontradas em outros capítulos.

POTENCIAIS DE MEMBRANA

Observações dos Potenciais de Membrana

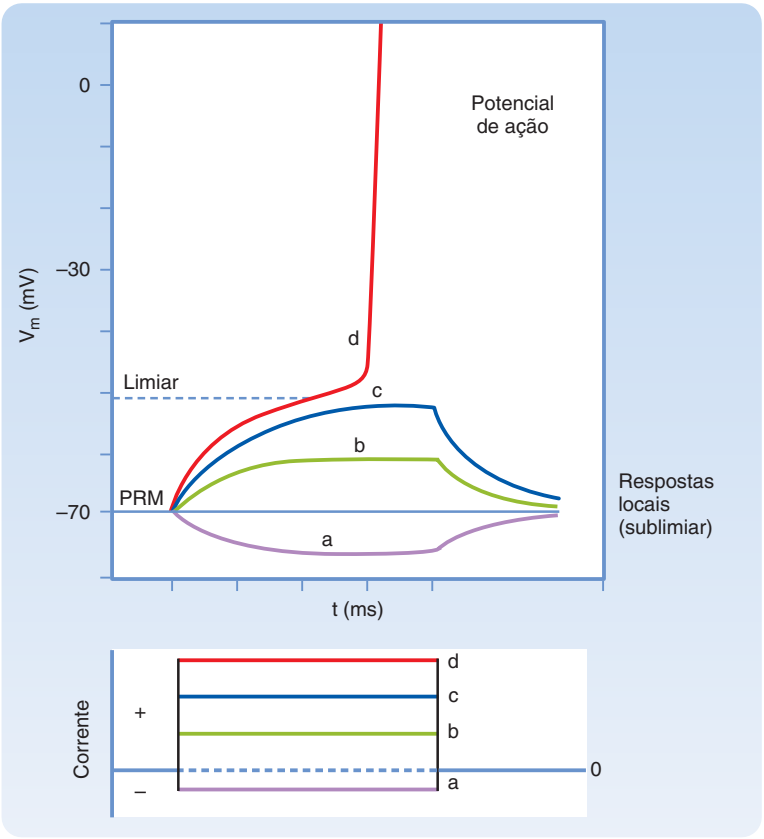
Todas as células, incluindo os neurônios, têm potencial de repouso, tipicamente, em torno de –70 mV, como detalhado no Capítulo 1. Uma das características principais dos neurônios é a sua capacidade de alterar seu potencial de ação rapidamente, em resposta a estímulo apropriado, com o potencial de ação sendo sua resposta mais significativa. Nosso conhecimento atual sobre os mecanismos iônicos do potencial de ação, se deve a experiências em muitas espécies. Porém, devido ao grande diâmetro (até 0,5 mm) do axônio gigante da lula, esse animal é o mais estudado, pois é modelo conveniente para estudos eletrofisiológicos com eletródios intracelulares. Quando um microeletródio (diâmetro da ponta < 0,5 μm) é inserido, através da membrana plasmática do axônio gigante da lula, registra-se diferença de potencial entre a ponta do eletródio, dentro da célula, e do eletródio colocado fora da célula. O eletródio interno registra valor de cerca de 70 mV, negativos em relação ao eletródio externo. Essa diferença de 70 mV é o **potencial de repouso da membrana** do axônio. Por convenção, os potenciais de membrana são expressos como a diferença entre o potencial intracelular e o extracelular; assim, o potencial de repouso do axônio gigante de lula, bem como o de muitos neurônios de mamíferos, é de cerca de –70 mV. Na ausência de influências perturbadoras, o potencial de repouso permanece em –70 mV.

A Resposta Passiva

A Figura 5-1 mostra o resultado de um experimento no qual o potencial de membrana do axônio é alterado, passando-se pulsos retangulares de **despolarização** ou de **hiperpolarização,** através da membrana plasmática. A injeção de carga positiva, que altera o potencial de membrana de –70 mV para –60 mV, é despolarizante, porque torna a célula mais positiva (*i. e.*, diminui a diferença de potencial entre os dois lados da membrana celular). Por outro lado, a alteração do potencial de membrana de –70 mV para –80 mV, resultante da injeção de carga negativa, aumenta a polarização da membrana; essa alteração do potencial é chamada hiperpolarização. Quanto maior a corrente que passa através da membrana plasmática, maior a alteração do potencial de membrana.

Note que, apesar de a corrente ser injetada como pulsos retangulares, com limites verticais crescentes e decrescentes, o formato da resposta da membrana, a pulsos de pequena amplitude, tem aumento e queda mais lentos. Para pulsos hiperpolarizantes e despolarizantes de pequena amplitude, o aumento e redução de voltagem da resposta da membrana tem forma exponencial, porque a membrana está respondendo da mesma maneira que um circuito RC; ou seja, o estímulo não altera a resistência ou a capacitância da membrana e, portanto, o tempo de elevação e de queda, simplesmente, reflete o tempo necessário para disparar ou alterar a capacitância da membrana. Lembre que, como existe excesso de íons negativos dentro do axônio, em relação ao exterior, esses íons negativos atrairão alguns íons positivos para o exterior da membrana. Essas cargas permanecem separadas pela membrana celular de modo, semelhante ao armazenamento de carga no capacitor. Assim, pelo menos nesse domínio passivo, a resposta da membrana a estímulos elétricos segue as mesmas leis que governam um circuito elétrico composto por resistor e por capacitor conectados em paralelo.

Quando os pulsos de corrente que desencadeiam, apenas, respostas passivas são feitos passar através da



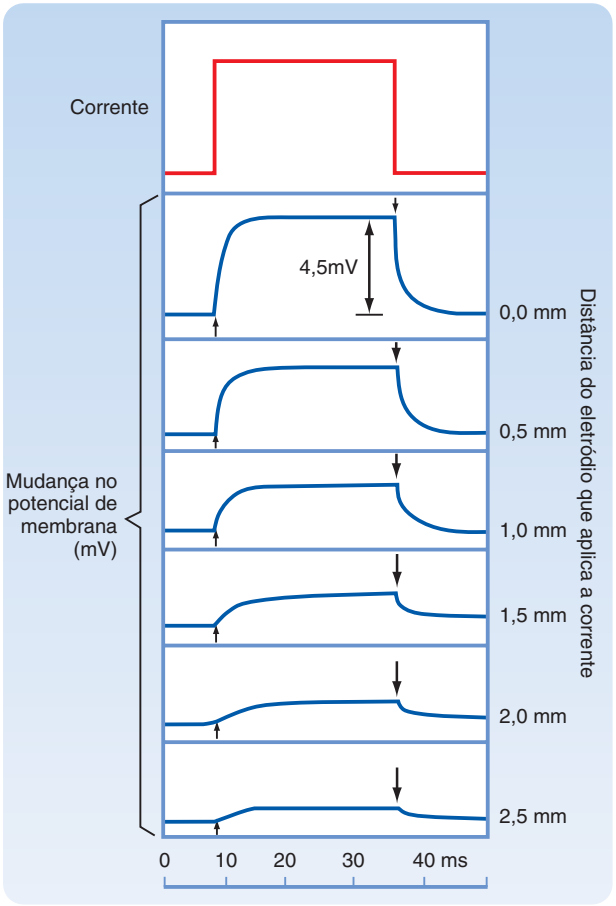
● **Figura 5-1.** As respostas do axônio a pulsos retangulares de corrente de hiperpolarização (a) ou de despolarização (b a d). As alterações da corrente e do potencial de ação registradas por eletródio intracelular é mostrada em função do tempo. Note que, quando estimulado até o limiar (d), o axônio desencadeia o potencial de ação. Para maior clareza, apenas a fase de elevação do potencial de ação é mostrada. PRM, potencial de repouso da membrana. (Reproduzido de Blankenship J: Neurophysiology, Philadelphia, Mosby, 2002.)

membrana plasmática, a amplitude da alteração do potencial registrado depende da distância entre o eletródio de registro e o ponto de passagem da corrente (Fig. 5-2). Quanto mais próximo do local de passagem da corrente, maior e mais íngreme a alteração do potencial. A magnitude da alteração do potencial diminui exponencialmente, com a distância do local de passagem da corrente e, portanto, acredita-se que essa variação do potencial representa a **condução passiva** ou **eletrotônica.** Tais alterações não se disseminam para muito longe antes de se tornarem insignificantes. Como ilustrado na Figura 5-2, um sinal de condução eletrotônica desaparece depois de percorrer alguns milímetros. A distância em que o potencial é reduzido para 1/e (37%) de seu valor máximo é chamada de **constante de comprimento** ou **constante de espaço** ("e" é a base dos logaritmos naturais, sendo igual a 2,7182). Uma constante de comprimento de 1 a 3 mm é típica dos axônios dos mamíferos.

A constante de comprimento pode ser relacionada às propriedades elétricas do axônio por meio da teoria dos cabos elétricos, visto que as fibras nervosas têm muitas das propriedades de um cabo elétrico. Em um cabo perfeito, o isolamento que cerca o condutor central impede toda a perda de corrente para o meio ambiente, de forma que o sinal é transmitido, ao longo do cabo, sem redução de sua amplitude. Se compararmos uma fibra não-mielinizada (ver adiante) com um cabo elétrico, a membrana plasmática corresponde ao isolamento e o citoplasma ao condutor central, mas a membrana plasmática não é isolante perfeito. Assim, a distância que vai ser percorrida pelos sinais depende da proporção entre a **resistência da membrana (r_m)** e a **resistência axial do citoplasma do axônio (r_a)**. Quanto maior essa proporção entre r_m e r_a, menor será a corrente perdida através da membrana plasmática, por unidade de comprimento do axônio, melhor será o funcionamento do axônio como um cabo e maior será a distância em que o sinal poderá ser transmitido eletrotonicamente sem redução significativa. Analogia útil é imaginar o axônio como uma mangueira de jardim com furos em toda a sua extensão. Quanto mais furos na mangueira, maior será o vazamento de água (análogo à maior perda de corrente quando o r_m é baixo) e menos água chegará à extremidade da mangueira.

Com base na teoria do cabo, a constante de comprimento pode ser relacionada com a resistência axônica, sendo igual a $\sqrt{r_m/r_a}$. Usando essa relação, pode-se determinar como as diferenças no diâmetro do axônio afetarão a constante de comprimento e, consequentemente, como decaída dos potenciais eletrotônicos irá variar. Aumento do diâmetro do axônio reduzirá tanto r_a como r_m. No entanto, r_m é inversamente proporcional ao diâmetro (porque está relacionada à circunferência do axônio), enquanto a variação de r_a é inversamente proporcional ao quadrado do diâmetro (porque está relacionada com a área transversa do axônio). Assim, r_a diminui mais rapidamente do que r_m, com o aumento do diâmetro e, consequentemente, a constante de comprimento aumenta (Fig. 5-3).

A capacitância da membrana é o principal fator que determina o desenvolvimento das respostas passivas. Para despolarizar região adjacente do axônio, as cargas positivas despolarizantes injetadas devem afastar da membrana as cargas negativas internas, liberando as cargas positivas externas (Fig. 5-4). O tempo desse pro-



● **Figura 5-2.** A resposta do axônio do caranguejo *Hemigrapsus nudus* a pulso retangular subliminar, registrada intracelularmente com eletródio posicionado a distâncias variadas do eletródio que injeta a corrente. À medida que o eletródio de registro é afastado do ponto do estímulo, a resposta do potencial de membrana fica progressivamente mais lenta e menor. (Reproduzido de Hodgkin AL, Rushton WAH: Proc R Soc B133:97, 1946.)

cesso aumenta com a extensão da membrana do axônio a ser despolarizada.

A Resposta Local (Subliminar)

Se uma corrente despolarizante pouco maior é aplicada à pequena região da membrana do axônio (Fig. 5-1, *c*) a resposta não se parece mais com a do circuito RC passivo (p. ex., ela não decai exponencialmente). O formato é alterado, pois o estímulo mudou o potencial de membrana o suficiente para abrir número significativo de canais de Na^+ sensíveis à voltagem (ver adiante). A abertura desses canais altera a resistência da membrana, permitindo a entrada de Na^+, impulsionada por seu gradiente eletroquímico. Essa entrada de cargas positivas acentua a despolarização, pois tem um efeito aditivo ao da corrente. A despolarização resultante é chamada de **resposta local** ou **subliminar.** A resposta local resulta de variações ativas nas propriedades da membrana (especificamente na r_m), que a distingue da resposta eletrotônica passiva. No entanto, ela não é autorregenerativa nem se propaga pelo axônio, mas uma vez mais, sua amplitude diminui com a distância. A variação das propriedades da membrana não é suficiente para gerar o potencial de ação.

RESPOSTA SUPRALIMINAR: O POTENCIAL DE AÇÃO

Respostas locais maiores são registradas com correntes maiores de despolarização, até que se atinja o **potencial de membrana limiar,** o que gera resposta diferente, o **potencial de ação** (Fig. 5-5; ver também a Fig. 5-1, d). Por exemplo, o limiar do axônio gigante de lula fica próximo a –55 mV. Quando o potencial de membrana excede esse valor, um potencial de ação é desencadeado. Assim, pode-se definir o limiar como a voltagem da membrana na qual ocorre probabilidade de 50% de ser gerado um potencial de ação.

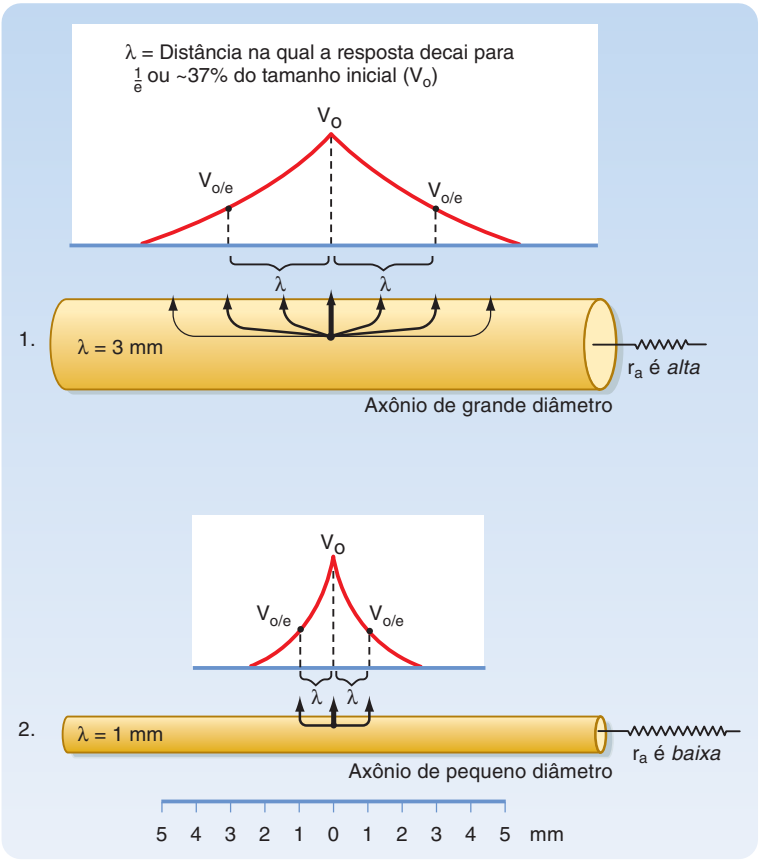
Existem três diferenças importantes entre o potencial de ação e as respostas sublimiares e passivas: (1) o potencial de ação é resposta muito mais ampla, na qual a polaridade do potencial de membrana é invertida (o interior passa a ser positivo em relação ao exterior), (2) ele se propaga por toda a extensão da fibra nervosa e (3) o potencial de ação se propaga sem alteração (*i. e.*, ele mantém sua amplitude e sua forma à medida que é regenerado ao longo do axônio). Além disso, quando se aplica um estímulo ainda maior do que o limiar, o potencial de ação se mantém inalterado, não aumentando com o aumento da intensidade do estímulo. Um estímulo produz um potencial de ação ou não. Por essa razão, ele é descrito como uma **resposta do tipo tudo-ou-nada.**

Potenciais de ação podem ser gerados em outras partes da membrana da célula nervosa, mas sua principal função é a condução do sinal ao longo do axônio. Quando a membrana é despolarizada, até seu limiar, a despolarização é explosiva (Fig. 5-5). O estímulo despolariza, completamente, a membrana, de forma que o potencial de membrana é invertido, passando de negativo para positivo. O pico do potencial de ação se aproxima de +50 mV. A seguir, o potencial de membrana retorna a seu valor de repouso quase tão rapidamente quanto foi despolarizado. Após a repolarização, ocorre hiperpolarização variável, conhecida como **pós-hiperpolarização.** A despolarização do potencial de ação dura de 1 a 2 ms, mas a hiperpolarização que se segue pode persistir de alguns milissegundos até 100 ms em algumas células.

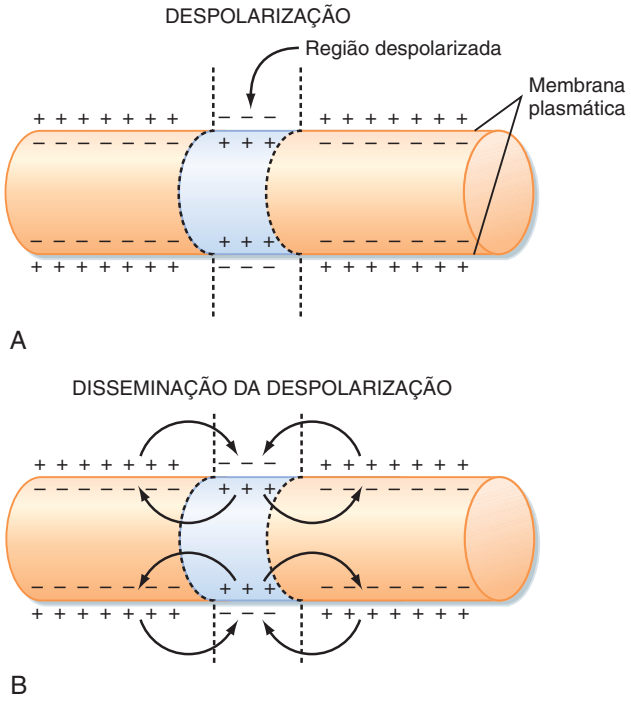
A Base Iônica dos Potenciais de Ação

O potencial de ação resulta de alterações sucessivas, rápidas e transitórias na condutância da membrana plasmática aos íons sódio e potássio. No axônio gigante da lula, o potencial de repouso da membrana (V_m) é de cerca de –70 mV e o potencial de equilíbrio do K^+ (E_K) é de aproximadamente, –100 mV. O aumento de g_K iria, consequentemente, hiperpolarizar a membrana, enquanto redução em g_K tende a despolarizar a membrana (Capítulo 2). Por outro lado, o aumento em g_{Na} causaria despolarização e, se fosse de magnitude suficiente, até mesmo, inverteria a polaridade da membrana, porque o E_{Na} é de, aproximadamente, +65 mV no axônio gigante da lula.

De forma semelhante ao que acontece com o potencial de membrana, o potencial de ação depende das tendências opostas do (1) gradiente de Na^+ para levar



● **Figura 5-3.** Comparação da constante de comprimento, λ, em relação ao diâmetro do axônio. Note que o aumento do diâmetro está associado à redução de r_i e aumento da constante de comprimento. (Reproduzido de Blankenship J: Neurophysiology, Philadelphia, Mosby, 2002.)



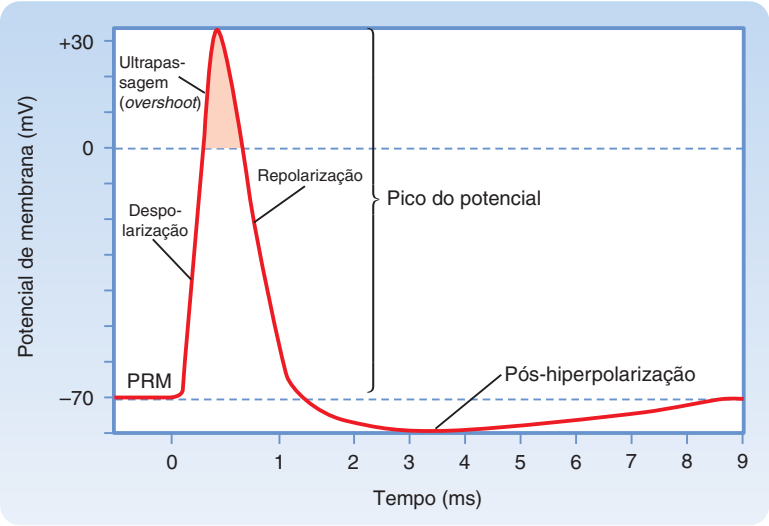
● **Figura 5-4.** Mecanismo de dispersão eletrotônica da despolarização. **A,** A inversão da polaridade da membrana que ocorre com a despolarização local. **B,** O fluxo de correntes locais que despolariza as áreas adjacentes da membrana, permitindo a condução da despolarização.

o potencial de repouso da membrana na direção do potencial de equilíbrio para o Na^+ e (2) gradiente de K^+ para levar o potencial de repouso da membrana na direção do potencial de equilíbrio do K^+. A relação entre potencial, condutância e corrente iônica durante o potencial de ação inclui (Fig. 5-6):

1. Um aumento rápido de g_{Na} e I_{Na}, na fase inicial, fazendo com que o potencial de membrana se desloque na direção do potencial de equilíbrio do Na^+ (+65 mV). O pico do potencial de ação não atinge +65 mV porque os canais de Na^+ são rapidamente inativados, reduzindo g_{Na} e I_{Na}, e porque o aumento mais lento de g_K ao I_K oferece a oposição crescente à despolarização.
2. O rápido retorno do potencial de membrana para o potencial de repouso é causado pelo aumento continuado de g_K , bem como redução de g_{Na}. O resultado é o estímulo para que o potencial de membrana se desloque na direção de E_K.
3. Durante a hiperpolarização que se segue ao potencial de ação, o potencial de membrana fica mais negativo do que o potencial de repouso, pois a g_{Na} retornou a seus níveis basais, mas g_K permanece elevada. Assim, o potencial de repouso da membrana fica bem mais próximo ao potencial de equilíbrio do K^+ (–100 mV) e a membrana permanecerá hiperpolarizada enquanto g_K permanecer elevada.

Canais Iônicos e Comportas

Os primeiros estudos dos mecanismos dos potenciais de ação propuseram que correntes e íons passassem



● **Figura 5-5.** Componentes do potencial de ação em relação ao tempo e à voltagem. Note que a escala de tempo, para os primeiros milissegundos, foi expandida para maior clareza. PRM, potencial de repouso da membrana. (Reproduzido de Blankenship J: Neurophysiology. Philadelphia, Mosby, 2002.)

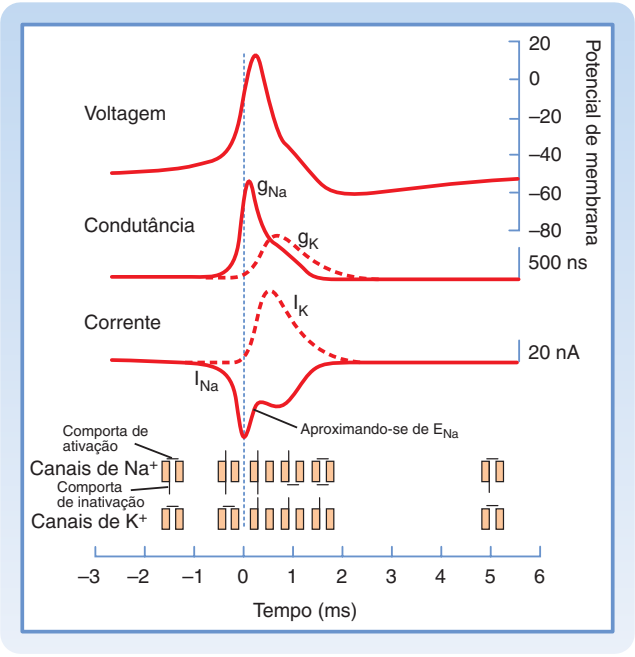
por canais distintos de Na^+ e de K^+ localizados na membrana plasmática, cada qual com características próprias. Essa interpretação foi apoiada por pesquisas posteriores. A sequência de aminoácidos das proteínas do canal e muitas das características funcionais e estruturais são, atualmente, conhecidas em detalhes.

A estrutura do canal de Na^+ controlado por voltagem (Fig. 5-7) consiste de uma só subunidade α, associada às subunidades β_1 e β_2. A subunidade α tem quatro motivos repetidos de seis hélices transmembrana que circundam o canal iônico central ou poro. As paredes do canal são, parcialmente, formadas pelas hélices de número 6 de cada motivo. A maioria dos canais de K^+ controlados por voltagem consiste de apenas um motivo de seis hélices, mas quatro dessas subunidades são necessárias para formar o canal funcional. As subunidades de uma classe de canais de K^+ controlados por voltagem contêm apenas as hélices números 5 e 6 e a alça intermediária de poro.

Outra característica importante se refere aos canais responsáveis pelo potencial de ação, que são controlados pela voltagem. As comportas desses canais sentem o potencial da membrana, abrindo ou fechando o canal de acordo com esse potencial. As comportas são formadas por grupos de aminoácidos com carga, e a dependência da voltagem dos canais de Na^+ e K^+ é responsável pelas alterações complexas em g_{Na} e g_K que ocorrem durante o potencial de ação.

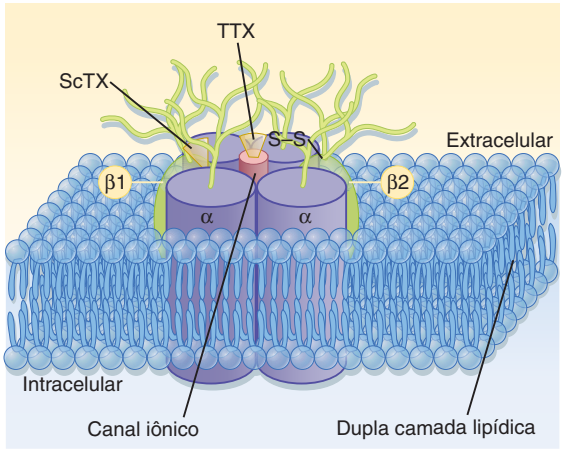
Comportamento dos Canais Iônicos Individuais durante o Potencial de Ação

A incorporação de proteínas purificadas dos canais de íons ou pedaços da membrana dos nervos em duplas camadas lipídicas planas que separam dois compartimentos aquosos é uma das maneiras de se estudar o comportamento de canais iônicos individuais e como eles contribuem para o potencial de membrana. Eletródios colocados nos compartimentos aquosos podem ser usados para monitorar ou para transmitir correntes e voltagem através da membrana. Outra maneira de se estudar os canais individuais é pelo uso de ***patch-clamps***. Um microeletródio, polido a fogo, é colocado contra a superfície da célula e sucção é aplicada ao eletródio; assim, um selo de alta resistência é formado

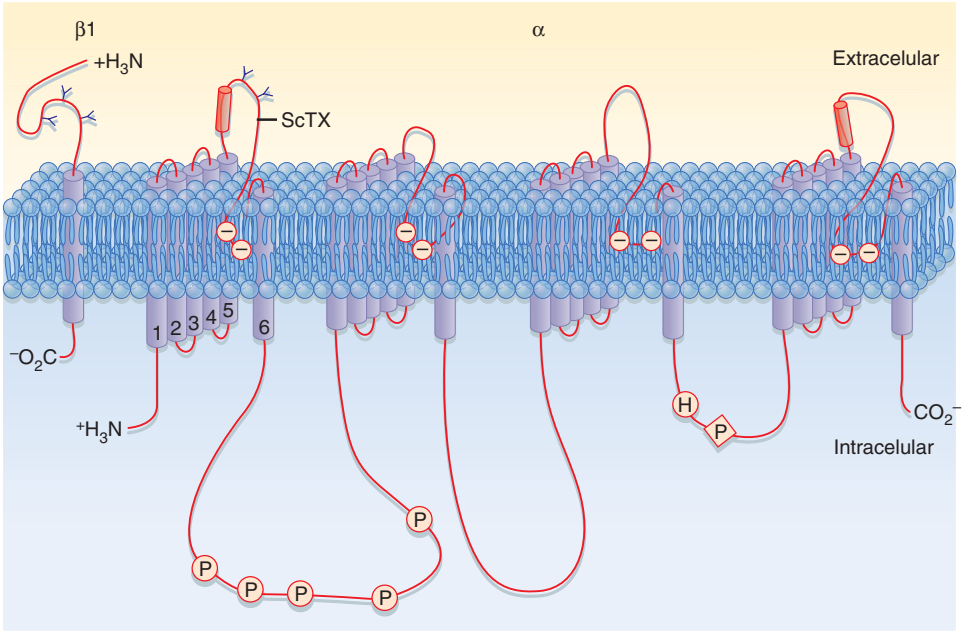


● **Figura 5-6.** O potencial de ação, a condutância e as correntes responsáveis pelo potencial de ação em função do tempo. Note que o aumento da condutância do Na^+ (e seu influxo) está associado à fase de subida do potencial de ação, enquanto o aumento mais lento da condutância do K^+ (e seu efluxo) está associado à repolarização da membrana e com a pós-hiperpolarização. A redução de I_{Na}, antes do pico do potencial de ação (mesmo com a g_{Na} ainda elevada), é secundária à inativação dos canais de Na^+. (Reproduzido de Squires LR et al.: Fundamental Neuroscience, 2nd ed. San Diego, CA, Academic Press, 2002).

em volta de sua ponta (Fig. 5-8, *A*). Depois disso, ele pode ser usado para monitorar a atividade de qualquer canal que esteja preso dentro desse selo. Em condições ideais, apenas um ou poucos canais iônicos de um único tipo estão presentes na membrana planar ou no pedaço de membrana. Os canais iônicos oscilam, espontaneamente, entre os estados de condutância: aber-



A



B

● **Figura 5-7.** Modelo tridimensional do canal de Na^+ controlado pela voltagem. **A,** Os grandes cilindros representam as quatro subunidades α e as duas subunidades β com os locais dos receptores da toxina α do escorpião (ScTX) e tetrodotoxina (TTX) indicados. **B,** São mostradas a subunidade β1 e a subunidade α com suas hélices transmembrana. (Reproduzido de Squires LR et al.: Fundamental Neuroscience, 2nd ed. San Diego, CA, Academic Press, 2002.)

to ou fechado. No caso dos canais controlados por voltagem, o tempo em que eles permanecem em um desses estados será função da probabilística do potencial de membrana.

O potencial de ação começa com aumento rápido da condutância do Na^+ (g_{Na}; Fig. 5-6). Esse aumento reflete a abertura de milhares de canais de Na^+, em resposta à despolarização (portanto, infere-se que os canais de Na^+ tenham comporta que se abre em resposta à despolarização). Os canais abertos permitem o influxo de íons de Na^+ e essa corrente despolariza ainda mais a membrana. Note que se trata de uma alça de *feedback* positivo que é responsável pela natureza explosiva do potencial de ação: a corrente de Na^+ despolariza a membrana, fazendo com que mais canais de Na^+ se abram, o que, por sua vez, aumenta a corrente de Na^+. A abertura dos canais de Na^+ dependentes de voltagem e a ação despolarizante da corrente de Na^+ são responsáveis pela fase de aumento rápido do potencial de ação.

A fase de decréscimo do potencial de ação resulta de dois processos: redução g_{Na} e aumento de g_K. A redução de g_{Na} resulta da repolarização da membrana, devido à dependência da voltagem do canal de Na^+, mas mesmo que a membrana seja fixada, experimentalmente, em nível despolarizado, a condutância do Na^+ cai, rapidamente, para zero. Esse comportamento é responsável pela ideia de que os canais de Na^+ têm uma segunda comporta, chamada de comporta de inativação, cuja probabilidade de fechamento aumenta conforme a membrana é despolarizada. Em conjunto, a presença das duas comportas garante que a despolarização sempre produza aumento transitório do g_{Na} (Fig. 5-6).

Quando o aumento transitório de g_{Na} termina, a g_K de repouso (*i. e.*, os canais de vazamento) permitem o desenvolvimento de corrente que repolariza a membra-

NO NÍVEL CELULAR

O conhecimento da estrutura molecular dos canais aumentou nossa compreensão de suas propriedades. Por exemplo, a maioria dos canais é altamente seletiva para determinado íon. Primeiro, ao cobrir as paredes do canal com cargas positivas ou negativas, é possível excluir cátions ou ânions; entretanto, a maioria dos canais também apresenta permeabilidade diferenciada para a maioria dos íons com a mesma carga. Essa maior seletividade parece resultar da necessidade dos íons de serem desidratados, à medida que passam pela porção mais estreita do canal, o que é conhecido como **filtro de seletividade.** Os íons em solução são hidratados (são cercados por camada de moléculas de H_2O) e o raio dessa camada de hidratação é diferente para cada tipo de íon. Nos canais de Na^+ e K^+, para que a hidratação seja energeticamente possível, aminoácidos negativamente polarizados, com geometria particular, revestem o poro do canal, substituindo as moléculas de água. Essa substituição, entretanto, requer ajuste entre o tamanho do filtro e a camada de hidratação do íon. Como o tamanho da camada de hidratação de cada íon é diferente, determinado canal só permitirá a passagem de espécie iônica única.

NO NÍVEL CELULAR

A **tetrodotoxina (TTX),** um dos venenos mais poderosos que se conhece, bloqueia, especificamente, os canais de Na^+. Ela se liga à face extracelular do canal de sódio. O **tetraetilamônio (TEA^+),** outro veneno, bloqueia os canais de K^+ pela face citoplasmática e bloqueia o canal por ser incapaz de passar por ele. Os ovários de determinadas espécies de baiacu contêm TTX. O baiacu cru é petisco muito apreciado no Japão. Apreciadores de baiacu apreciam a sensação de dormência nos lábios causada por minúsculas quantidades de TTX presentes na sua carne. Chefes de *sushi*, treinados para remover os ovários desse peixe, são licenciados pelo governo. A despeito dessa precaução, várias pessoas morrem, a cada ano, por comer baiacu que não foi preparado adequadamente.

A saxitoxina é outro bloqueador dos canais de Na^+ produzido pelos dinoflagelados avermelhados responsáveis pelas marés vermelhas. Os crustáceos comem os dinoflagelados e concentram a saxitoxina em seus tecidos. A alguém que coma esses crustáceos poderá desenvolver paralisia mortal 30 minutos após sua ingestão.

na. Em alguns axônios, a variação de g_{Na} contra a g_K fixa explica todo o potencial de ação. Entretanto, em outros casos, também ocorre a contribuição dos canais de K^+ dependentes da voltagem. Os canais de K^+ dependentes da voltagem têm, apenas, uma comporta que se abre com a despolarização. Quando a membrana se despolariza, durante o potencial de ação, muitos desses canais de K^+ se abrem, resultando em aumento de g_K, permitindo o fluxo de corrente do K^+. Essa corrente do K^+, oposta à corrente do Na^+, causa a repolarização da membrana. Como os canais de K^+ dependentes de voltagem não se fecham imediatamente quando ocorre a repolarização, a condutância da membrana ao K^+ é maior, no final do potencial de ação, do que era antes do seu início. Isso significa que o potencial de membrana ficará mais perto do potencial de Nernst para o K^+, sendo a base da pós-hiperpolarização que se segue ao pico. Note que o potencial de membrana retorna a seu valor original de repouso à medida que os canais de K^+ dependentes de voltagem se fecham. Note, também, que os canais de K^+ se fecham porque a voltagem fica novamente negativa e não porque passem por processo de inativação. De fato, se a membrana for mantida em nível de despolarização, a g_K permanece elevada.

Inativação pela Voltagem

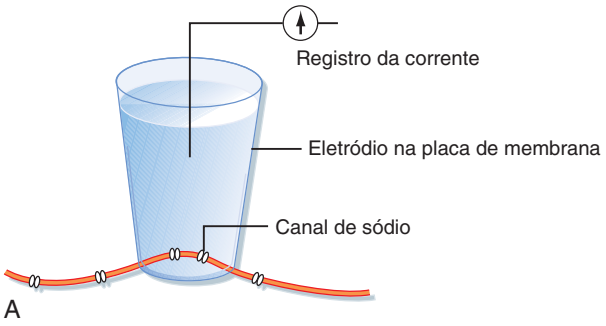
A despolarização explosiva do potencial de ação só pode ocorrer se um número crítico de canais de Na^+ for recrutado. Em resposta à despolarização da membrana, ocorre primeiro aumento da g_{Na}, seguido, pouco tempo depois, por redução. Esse aumento inicial da g_{Na} se deve à abertura das comportas de ativação dos canais de Na^+ em resposta à voltagem transmembrana. A redução de g_{Na} é causada pelo fechamento das comportas de inativação dos canais, que respondem mais lentamente à voltagem transmembrana, mas uma vez fechados, não podem ser abertos de novo até que a repolarização da membrana leve seu potencial para próximo ao potencial de repouso normal. Portanto, se uma célula estiver parcialmente despolarizada, o conjunto de canais de Na^+ não-ativados é reduzido; consequentemente, um estímulo pode não ser capaz de recrutar número suficiente de canais de Na^+ para gerar o potencial de ação. Isso resulta da inativação pela voltagem de alguns canais de Na^+.

Como consequência, quando um nervo é lentamente despolarizado, o limiar normal pode ser ultrapassado sem desencadear o potencial de ação; esse fenômeno é chamado **acomodação.** Os canais de Na^+ e K^+ estão envolvidos na acomodação. Se a despolarização for bem lenta, o número crítico de canais abertos de Na^+ necessários para desencadear o potencial de ação, pode não ser atingido devido à inativação. Além disso, os canais de K^+ se abrem lentamente em resposta à despolarização. A g_K aumentada tende a se opor à despolarização da membrana, diminuindo a possibilidade do desencadeamento do potencial de ação.

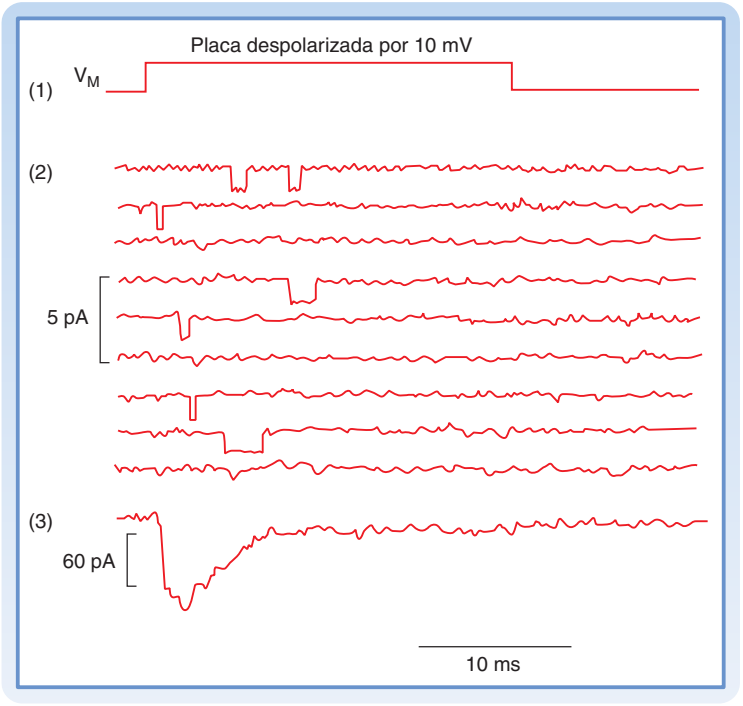
Período Refratário

Durante a maior parte do potencial de ação, a célula fica totalmente refratária a novos estímulos. Quando a célula está refratária, ela é incapaz de gerar um segundo potencial de ação, não importando a intensidade do estímulo. Esse estado de ausência de resposta é chamado **período refratário absoluto** (Fig. 5-9). A célula fica refratária, pois grande fração de seus canais de Na^+ está inativada pela voltagem, não podendo ser reaberta até que a membrana se repolarize. Nesse estado, não se pode recrutar o número crítico de canais de Na^+ necessário para produzir o potencial de ação.

No período final do potencial de ação, a célula é capaz de gerar outro potencial de ação, mas isso requer estí-



A



B

● **Figura 5-8. A,** Arranjo experimental necessário do eletródio da placa para registrar as correntes iônicas que passam por pequeno número de canais iônicos isolados nessa placa de membrana. **B,** Registro de (1) um pulso de despolarização aplicado à placa, (2) múltiplos registros indicando fluxo de corrente através dos canais e (3) o somatório da resposta de diversos experimentos. (Reproduzido de Blankenship J: Neurophysiology. Philadelphia, Mosby, 2002.)

mulo mais forte do que o normal. Esse período é chamado **período refratário relativo.** Na fase inicial do período refratário relativo, antes que o potencial de membrana tenha retornado ao nível do potencial de repouso, alguns canais de Na^+ ainda estão inativados pela voltagem. Consequentemente, é preciso estímulo maior do que o normal para abrir o número crítico de canais de Na^+ necessário para gerar o potencial de ação. Durante o período refratário relativo, a condutância do K^+ está aumentada, contrapondo-se à despolarização da membrana. Esse aumento da condutância do K^+ também contribui para a refratoriedade e, devido à resposta relativamente lenta dos canais de K^+, para seu prolongamento.

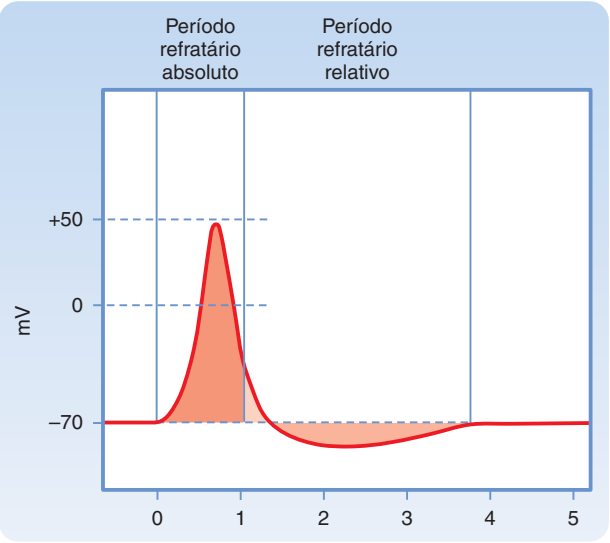
CONDUÇÃO DOS POTENCIAIS DE AÇÃO

A transmissão dos impulsos nervosos, na forma de potenciais de ação, é atividade fundamental dos neurônios. Os axônios dos neurônios motores do corno ventral da medula conduzem os potenciais de ação do corpo celular do neurônio para as fibras musculares esqueléticas do corpo, e o comprimento do axônio pode chegar a mais de 1 m.

A condução do potencial de ação, ao longo do um axônio se baseia no fluxo local de corrente, de forma semelhante ao que ocorre com a transmissão eletrotônica das alterações do potencial subliminar. Portanto, muitos dos mesmos fatores que regulam a velocidade da condução eletrotônica também determinam a velocidade de propagação dos potenciais de ação.

O Potencial de Ação como um Sinal que se Autorreforça

A condução com decréscimo do impulso não será capaz de levar o sinal de uma ponta à outra do axônio, a não ser que ele seja muito curto. Por exemplo, na retina, a distância entre neurônios é tão pequena que a condução eletrotônica é suficiente. Os axônios, em outras localizações, podem medir 1 m ou mais e, consequentemente, a maioria é muitas vezes mais longa do que sua constante de comprimento. Para que um im-



● **Figura 5-9.** Períodos refratários absoluto e relativo do potencial de ação. A escala horizontal está graduada em ms.

NA CLÍNICA

No distúrbio hereditário chamado **paralisia hipercaliêmica periódica,** os pacientes apresentam episódios de contrações periódicas dolorosas e espontâneas, seguidas por paralisia dos músculos afetados. Esses sintomas são acompanhados pela $[K^+]$ elevada no plasma e no fluido extracelular. Alguns pacientes com esse distúrbio apresentam mutações nos canais de Na^+ dependentes de voltagem que resultam em redução da velocidade de inativação pela voltagem, causando potenciais de ação de maior duração nas células musculares lisas e aumento do efluxo de K^+ durante cada potencial de ação, o que eleva a $[K^+]$ extracelular.

A elevação da $[K^+]$ extracelular causa a despolarização das células musculares esqueléticas. Inicialmente, a despolarização leva as células musculares para perto de despolarização, e, assim, aumenta a probabilidade de ocorrerem potenciais de ação e contrações espontâneos. Conforme a despolarização da célula fica mais acentuada, as células ficam refratárias devido à inativação dos canais de Na^+ pela voltagem. Consequentemente, as células passam a ser incapazes de desencadear potenciais de ação, não sendo capazes de se contrair em resposta aos potenciais de ação em seus axônios motores.

pulso elétrico percorra toda a extensão dessas células sem perder força, o potencial de ação se auto-regenera à medida que é conduzido pela fibra. Pode-se dizer que o potencial de ação, além de conduzido, é também **propagado.**

A propagação envolve a geração de "novos" potenciais de ação conforme invadem a célula. Como pode-se ver na Figura 5-4, a condução de respostas locais ocorre por meio de correntes locais. Se, ao invés de resposta local subliminar, o estímulo gerar um potencial de ação, a despolarização explosiva pode causar influxo de corrente suficiente para fazer com que as áreas adjacentes atinjam o limiar e gerem potenciais de ação. Essas áreas podem, então, fazer com que o fluxo de corrente local atinja áreas mais distantes e estas, por sua vez, atinjam o limiar, gerando, assim, potenciais de ação. Resumindo, a propagação envolve ciclos recorrentes de despolarização para gerar um fluxo local de corrente suficiente para a geração do potencial de ação nas áreas adjacentes da membrana celular. Portanto, o potencial de ação é conduzido pelo axônio com a geração de "novos" potenciais de ação em toda a sua extensão. Desse modo, o potencial de ação se propaga por longas distâncias, mantendo a mesma amplitude e forma.

Note que, como mostrado na Figura 5-4, o potencial de ação pode ser gerado pela despolarização na metade do axônio, sendo conduzido nas duas direções simultaneamente. Entretanto, no sistema nervoso, os potenciais de ação são, inicialmente, gerados no segmento inicial (*i. e.*, onde o axônio se liga ao corpo do neurônio) e conduzidos para a extremidade terminal. O potencial de ação é gerado no segmento inicial do axônio porque esse segmento tem grande densidade de canais de Na^+ controlados pela voltagem, o que confere à sua membrana o menor limiar da célula. Além disso, os períodos refratários do potencial de ação também são responsáveis por assegurar que a condução seja unidirecional. Como o potencial de ação é, normalmente, gerado no segmento inicial, qualquer potencial de ação em propagação no meio do axônio é incapaz de gerar outro na direção do corpo celular, pois as porções precedentes estão refratárias.

Como a forma e a amplitude do potencial de ação são relativamente constantes, só variações do número, ou frequência, dos potenciais de ação podem ser usados como "código" para a transmissão da informação ao longo do axônio (ver adiante). A frequência máxima é limitada pela duração dos períodos refratários absoluto e relativo (Fig. 5-9), e só raramente excede 1.000 picos por minuto nos nervos mais calibrosos de mamíferos. Isso significa, também, que os axônios não podem codificar de modo adequado, informações sobre eventos com frequência maior do que sua capacidade para conduzir potenciais de ação. Por exemplo, a sinalização de sons de alta frequência pode requerer a ação combinada de diversos neurônios.

Efeito do Diâmetro da Fibra na Velocidade de Condução

Nas fibras amielínicas, a velocidade de condução é proporcional à raiz quadrada do diâmetro. Esse efeito está relacionado à resistência longitudinal. À medida que o diâmetro da fibra aumenta, r_i diminui com o quadrado do diâmetro e r_m aumenta, apenas linearmente, com o diâmetro. Assim, existe muito menos resistência à condução e a membrana vaza apenas por pouco mais. Isso aumenta, efetivamente, a constante de comprimento e, assim, o potencial de ação será conduzido mais rapidamente, ao longo das fibras com maior diâmetro (Fig. 5-3).

Entretanto, o aumento do diâmetro também aumenta a área da superfície da membrana plasmática, na qual estão as cargas positivas externas e negativas internas.

Estimular uma área com esse aumento de capacitância tende a reduzir a velocidade de condução, conseguida com o aumento do diâmetro da fibra (Fig. 5-10).

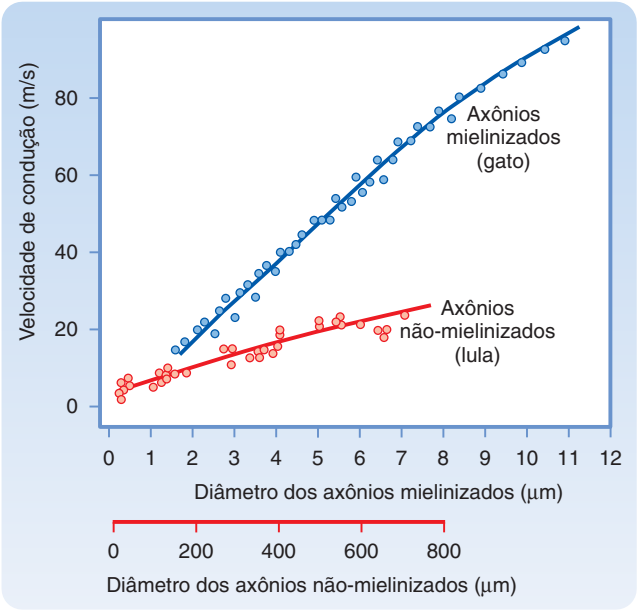
Mielinização

A velocidade de condução na fibra nervosa é determinada pelas propriedades elétricas do citoplasma e da membrana plasmática que o circunda, assim como por sua geometria. Nos vertebrados, muitas fibras nervosas são revestidas por **mielina,** sendo referidas como mielinizadas. A mielina é formada pela membrana plasmática das **células de Schwann** (localizadas no sistema nervoso periférico) ou da **oligodendróglia** (no sistema nervoso central [SNC]), que se enrosca em torno da fibra nervosa, isolando-a (Fig. 5-11, *A* e *B*). A bainha de mielina consiste de algumas a mais de 100 camadas de membrana celular. A bainha de mielina apresenta interrupções a cada 1 a 2 mm, conhecidas como **nodos de Ranvier,** com cerca de 1 μm. A velocidade de todos os axônios mielinizados, exceto os de menor diâmetro, é muito maior do que a das fibras não-mielinizadas, pois a bainha de mielina aumenta a constante de comprimento do axônio, reduz a capacitância da membrana axônica e restringe a geração dos potenciais de ação aos nodos de Ranvier. Resumindo, a mielinização aumenta, acentuadamente, as propriedades elétricas do axônio.

As diversas camadas de membrana em torno do axônio aumentam a resistência efetiva da membrana, de forma que r_m/r_i e, consequentemente, a constante de comprimento são muito maiores. O aumento da resistência da membrana significa menor perda do sinal conduzido através da membrana, levando à menor redução da amplitude do sinal ao longo do axônio.

Além disso, o invólucro mais espesso de mielina reforça a separação entre os meios externo e interno, de forma que as cargas dos dois lados da membrana mantêm ligação mais fraca entre si. Como o efeito da capacitância da membrana é reduzir a velocidade com a qual o potencial de membrana pode ser alterado, essa redução da capacitância dos axônios mielinizados significa que a despolarização ocorre mais rapidamente. Por todas essas razões, a mielinização causa grande aumento da velocidade de condução e a corrente, gerada no nodo de Ranvier, é conduzida, com grande velocidade, para o nodo seguinte (Fig. 5-12).

Os canais de Na^+, responsáveis pela geração do potencial de ação, são muito concentrados nos nodos de Ranvier, não sendo encontrados entre os nodos. Assim, o potencial de ação só é regenerado nos nodos de Ranvier (distantes 1 a 2 mm um do outro), não sendo regenerados, continuamente, ao longo da fibra, como ocorre com as fibras não-mielinizadas. A resistência ao fluxo de íons, através das diversas camadas da bainha de mielina, é tão alta que as correntes transmembrana são efetivamente restritas às pequenas extensões de membrana plasmática desnuda, que ocorre nos nodos de Ranvier (Fig. 5-11, *C*). Assim, o potencial de ação é regenerado em cada nodo sucessivo. As correntes locais, que entram no nodo, são inteiramente conduzidas de um nodo para o próximo, levando-os ao limiar em 20 μseg! Portanto, o potencial de ação parece "pular" de um nodo de Ranvier para o outro, e o processo é chamado **condução saltatória** (da palavra latina *saltare*, pular).

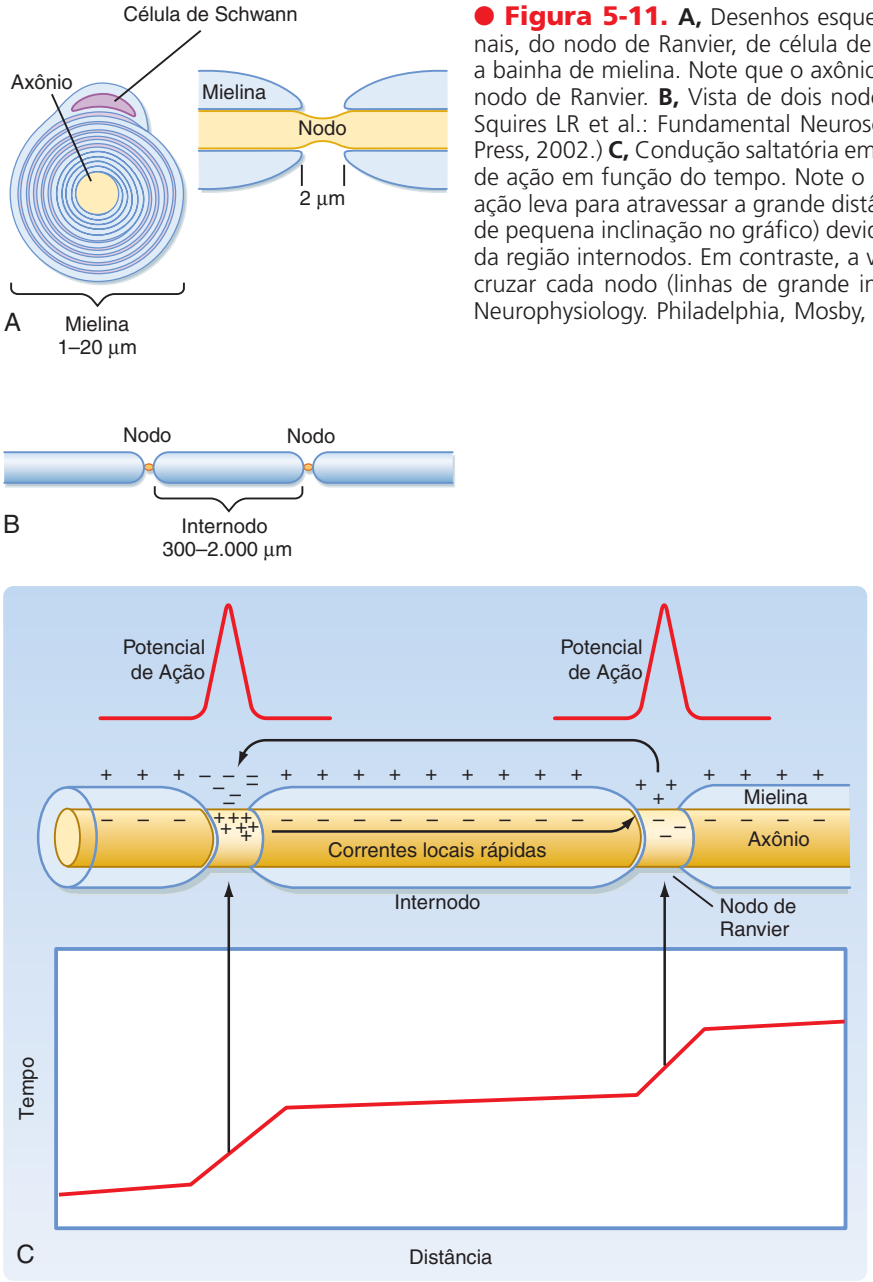


● **Figura 5-10.** Velocidades de condução de axônios mielinizados e não-mielinizados em função de seu diâmetro. Foram usados axônios não-mielinizados do nervo safeno de gato a 38°C e axônios não-mielinizados da lula, cuja temperatura variava de 20°C a 22°C. Note que os axônios mielinizados apresentam maior velocidade de condução do que os axônios não-mielinizados com diâmetro 100 vezes maior. (Baseado na informação de Gasser HS, Grundfest H: Am J Physiol 127:393, 1939 [axônios mielinizados] e Pumphrey RJ, Young JZ: J Exp Biol 15:453, 1938 [axônios não-mielinizados].)

Consequências Funcionais da Mielinização

Apesar de nossas fibras nervosas serem muito menos calibrosas do que o axônio gigante de lula, a transmissão, em nossos axônios, se dá com velocidade comparável ou maior, devido à mielinização. O axônio desmielinizado gigante de lula tem diâmetro de 500 μm, resultando em velocidade de condução de cerca de 20 m/s (Fig. 5-10). Entretanto, as fibras nervosas desmielinizadas de mamíferos, com diâmetro menor do que 2 μm, apresentam velocidade de condução menor do que 2 m/s. Com velocidade de condução tão lenta, a retirada reflexa do pé de objeto pontiagudo levaria pelo menos 2 segundos, tempo que levaria para a transmissão da informação ir do pé à medula por esse axônio e o comando de retirada chegar aos músculos. A bainha de mielina que cerca muitas fibras nervosas dos mamíferos é responsável pelo grande aumento da velocidade de condução em relação à fibra desmielinizada com o mesmo diâmetro. Uma fibra mielinizada de 10 μm teria condução na faixa de 50 m/s, mais do dobro da velocidade de condução do axônio gigante de lula de 500 μm. A grande velocidade de condução permite o desenvolvimento de reflexos rápidos e, também, suporta o processamento mental eficiente e complexo.

Os potenciais de ação de axônios mielinizados não apresentam a pós-hiperpolarização ou longo período refratário relativo porque seus nodos não têm canais de K^+. Isso aumenta a frequência da atividade desses axônios de condução rápida. Os axônios mielinizados também são metabolicamente mais eficientes do que os axônios mielinizados. A Na^+,K^+-ATPase expulsa o Na^+ que entra e reacumula o K^+ que sai da célula durante os



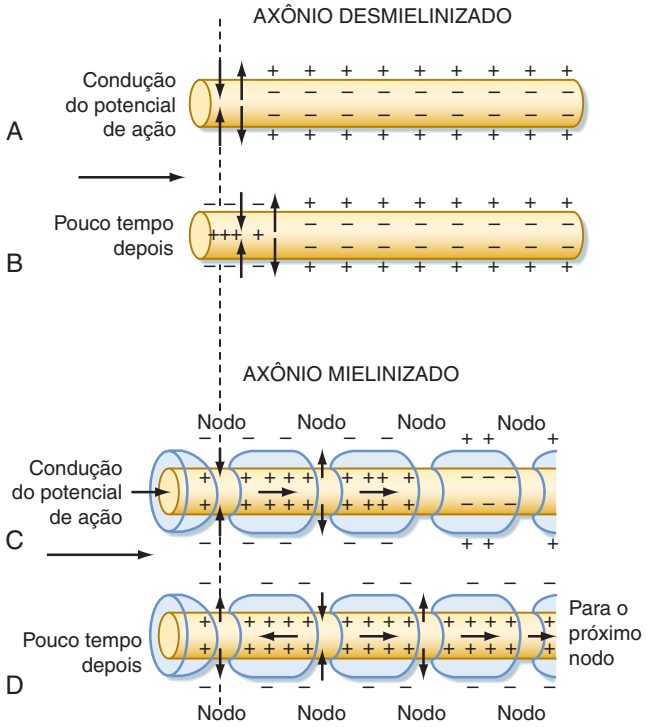
● **Figura 5-11. A,** Desenhos esquemáticos de cortes transversais e longitudinais, do nodo de Ranvier, de célula de Schwann, em torno do axônio, formando a bainha de mielina. Note que o axônio só está exposto ao espaço extracelular no nodo de Ranvier. **B,** Vista de dois nodos e a mielina entre eles. (Reproduzido de Squires LR et al.: Fundamental Neuroscience, 2nd ed. San Diego, CA, Academic Press, 2002.) **C,** Condução saltatória em axônio mielinizado, mostrando o potencial de ação em função do tempo. Note o curto espaço de tempo que o potencial de ação leva para atravessar a grande distância entre os dois nodos de Ranvier (linhas de pequena inclinação no gráfico) devido à grande resistência e baixa capacitância da região internodos. Em contraste, a velocidade do potencial de ação diminui ao cruzar cada nodo (linhas de grande inclinação). (Reproduzido de Blankenship J: Neurophysiology. Philadelphia, Mosby, 2002.)

potenciais de ação. Nos axônios mielinizados, as correntes iônicas são restritas à pequena fração da superfície da membrana nos nodos de Ranvier. Por essa razão, menos íons atravessam a unidade de comprimento de membrana, sendo necessária menor atuação das bombas iônicas — e gasto de energia — para manter os gradientes.

TRANSDUÇÃO E CODIFICAÇÃO SENSORIAIS

Como discutido acima, a despolarização do segmento inicial do axônio é o mecanismo de geração dos potenciais de ação. Entretanto, para que o sistema nervoso receba a informação, ele deve ser estimulado pela aplicação de energia e essa energia deve ser transformada em evento neural (*i. e.*, o potencial de ação discutido antes). Os parâmetros de energia (p. ex., sua intensidade e duração) são codificados em padrões de potenciais de ação conduzidos por um ou vários axônios.

A **estimulação** é a ação da energia ambiental pela ativação de um ou mais receptores sensoriais. O **estímulo** é o evento ambiental que excita os receptores sensoriais que fornecem a informação sobre o estímulo ao SNC. A **resposta** ao estímulo é o efeito que tem no organismo. As respostas podem ser reconhecidas em diversos níveis, incluindo (1) potenciais de receptor nos receptores sensoriais; (2) transmissão de potenciais de ação, ao longo dos axônios, nas vias sensoriais; (3) eventos sinápticos nas vias neuronais centrais e (4) atividade motora, desencadeada pela estimulação sensorial, observada como comportamento. O processo que permite ao receptor sensorial responder, de modo útil, ao estímulo é chamado **transdução sensorial.**



● **Figura 5-12.** Comparação da condução do potencial de ação em axônio desmielinizado e em axônio mielinizado. No momento inicial (**A** e **C**), um potencial de ação é gerado no lado esquerdo de cada axônio. Note que o influxo de corrente, no axônio desmielinizado **(A),** causa despolarização da região adjacente, enquanto no axônio mielinizado **(C)** ele causa despolarização do próximo nodo. No momento seguinte (**B** e **D**), o potencial de ação, no axônio desmielinizado, foi gerado na região adjacente, enquanto o potencial de ação no axônio mielinizado **(D)** foi gerado em nodos subsequentes e já está despolarizando o último nodo à direita. (Reproduzido de Castro A et al.: Neuroscience: An Outline Approach, Philadelphia, Mosby, 2002.)

NA CLÍNICA

Em algumas doenças, conhecidas como **distúrbios da desmielinização,** ocorre a deterioração da bainha de mielina. Na **esclerose múltipla,** a desmielinização dispersa e progressiva, no SNC, resulta na perda do controle motor. A neuropatia, comum em casos graves de diabetes melito, é causada pela desmielinização dos axônios periféricos. Com a perda de mielina, a constante de comprimento, aumentada, acentuadamente, pela mielinização, diminui muito. Consequentemente, o potencial de ação perde a amplitude, conforme é transmitido eletrotonicamente de um nodo de Ranvier para o próximo. Se a desmielinização for muito acentuada, o potencial de ação pode chegar ao próximo nodo de Ranvier sem força suficiente para desencadear o potencial de ação, tornando o axônio incapaz de propagar potenciais de ação.

NA CLÍNICA

O potencial de ação pode ser registrado por microeletródio sem penetrar o axônio, colocando-se dois eletródios, afastados, em sua superfície e comparando a mudança elétrica em cada ponto. Um eletródio localizado onde está ocorrendo um potencial de ação seria negativo em comparação ao eletródio localizado onde não existe potencial de ação (Fig. 5-12). Conforme o potencial de ação é conduzido para o segundo eletródio, ocorre a inversão da polaridade do registro. Essa técnica é usada clinicamente para avaliar a função do nervo. Os nervos periféricos e muitas vias centrais são formados por população de axônios de diversos diâmetros, sendo alguns mielinizados e outros não. Consequentemente, os potenciais de ação são propagados com diferentes velocidades em cada axônio. Como resultado, o registro de tal nervo, com eletródios externos, não mostra um só pico sincrônico, mas uma série de picos que variam com o tempo (refletindo a velocidade de condução de grupos de axônios) e com a amplitude (refletindo o número de axônios em cada grupo de velocidade). Isso é conhecido como **potencial de ação composto,** e seu formato é característico para cada população de axônios de determinado nervo (Fig. 5-13). O valor clínico desse registro, em determinados distúrbios, inclui sua capacidade de diferenciar determinado grupo de axônios associados com funções específicas, bem como sua natureza não-invasiva, pois pode ser feita com eletródios colocados na pele (Tabela 5-1).

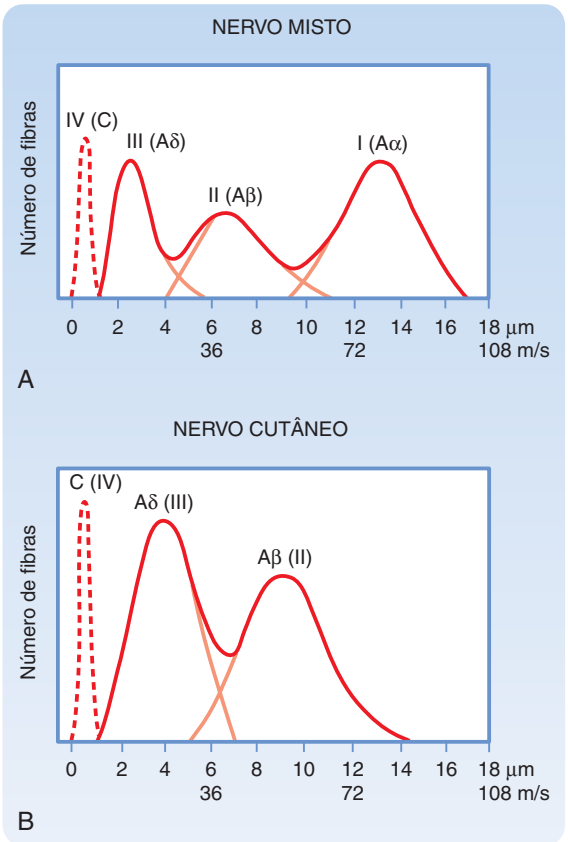
Os eventos ambientais que envolvem a transdução sensorial podem ser mecânicos, térmicos, químicos ou gerados por outras formas de energia; o tipo de transdução depende do aparelho sensorial que serve como transdutor. Apesar de os humanos não serem capazes de sentir campos elétricos ou magnéticos, outros animais podem responder a tais estímulos. Por exemplo, muitos peixes têm eletrorreceptores e diversos peixes e aves usam o campo magnético da Terra para se orientar durante sua migração.

A Figura 5-14 mostra exemplos de como esses estímulos podem alterar as propriedades da membrana de neurônios, de receptores sensoriais específicos, que fazem a transdução de tais estímulos (os detalhes de cada um desses exemplos são encontrados em outros capítulos). A Figura 5-14, *A*, ilustra como o **quimiorreceptor,** como o que usamos para o paladar e o olfato, responde quando o estímulo químico reage com moléculas receptoras na membrana plasmática do receptor sensorial (note a distinção entre um receptor sensorial, que inclui uma ou mais células, e uma molécula receptora, que é uma proteína inserida na membrana da célula). A ligação do estímulo químico à molécula receptora abre canal iônico que permite que o influxo de a corrente iônica despolarize a célula sensorial receptora (isso é semelhante aos canais controlados por ligantes, descritos no Capítulo 6). Na Figura 5-14, *B*, o canal iônico de **mecanorreceptor,** como o encontrado na pele, abre em resposta à aplicação de força mecânica ao

● Tabela 5-1. Correlação de Grupos de Axônios, de Acordo com o Registro do Potencial de Ação Composto, com suas Propriedades Funcionais

Classificação Eletrofisiológica dos Nervos Periféricos	Classificação APENAS das Fibras Aferentes (Classe/Grupo)	Diâmetro da Fibra (mm)	Velocidade de Condução (m/s)	Receptor Inervado
Tipo de Fibra Sensorial				
Aα	Ia e Ib	0,13-20	0,80-120	Fusos musculares primários, órgão tendíneo de Golgi
Aβ	II	0,16-12	0,35-75	Fusos musculares secundários, mecanorreceptores cutâneos
Aδ	III	0,11-51	0,15-30	Mecanorreceptores cutâneos, termorreceptores, nociceptores
C	IV	0,2-1,5	0,5-2	Mecanorreceptores cutâneos, termorreceptores, nociceptores
Tipo de Fibra Motora				
Aα	ND	0,12-20	0,72-120	Fibras musculares esqueléticas extrafusais
Aγ	ND	0,12-8,2	0,12-48	Fibras musculares intrafusais
B	ND	0,21-33	0,86-18	Fibras autônomas pré-ganglionares
C	ND	0,2-2	0,5-2	Fibras autônomas pós-ganglionares

De Haines DE (ed): Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2006.
*ND: não disponível.

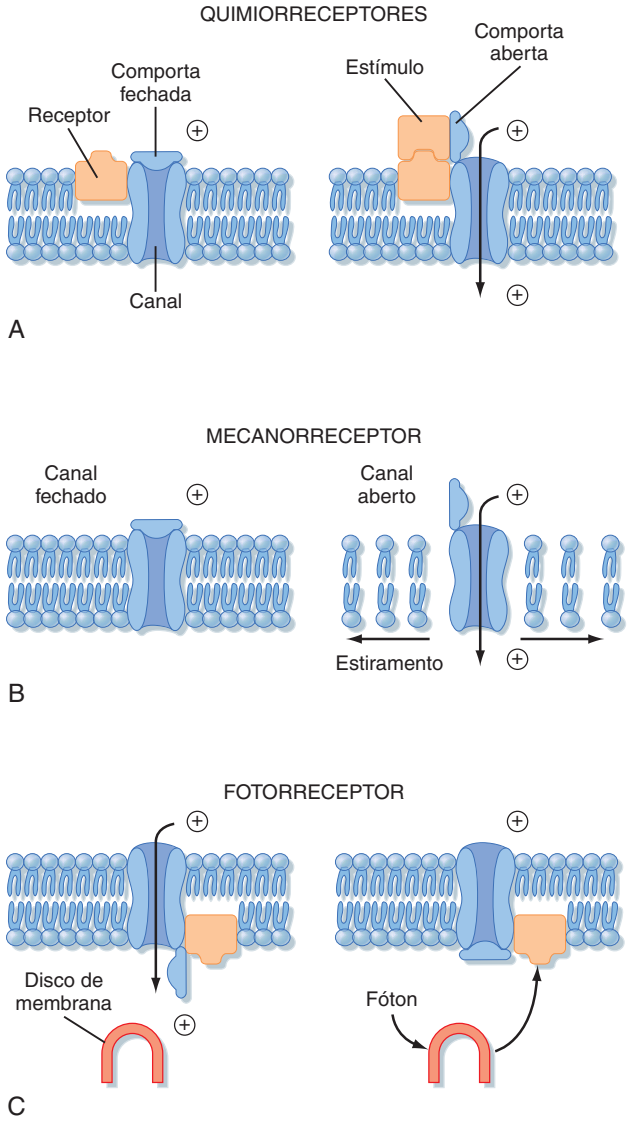


● Figura 5-13. Potencial de ação composto registrado em nervo misto **(A)** e em nervo cutâneo **(B),** em resposta a estímulo elétrico. Note o número aumentado de fibras de pequeno diâmetro e a ausência de fibras Aα no nervo cutâneo. (De Haines DE [ed]: Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2006.)

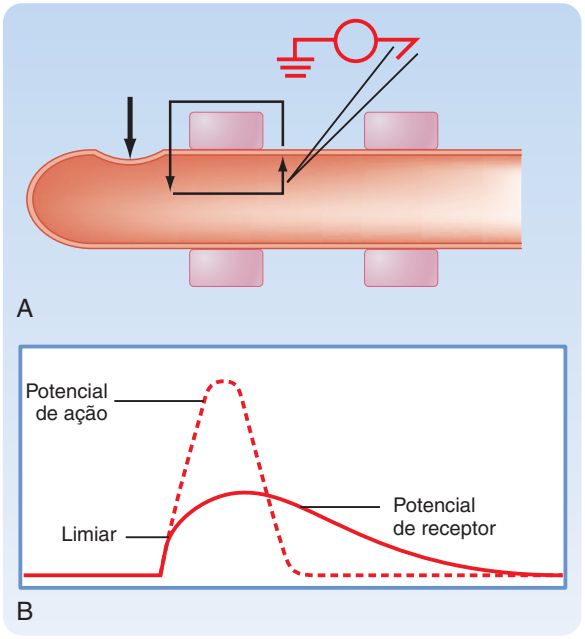
longo da membrana, permitindo o influxo de corrente que despolariza o receptor sensorial. Na Figura 5-14, *C*, o canal iônico da célula **fotorreceptora** da retina (assim chamada por responder à luz) é aberta no escuro e fechada quando um fóton é absorvido pelo pigmento em disco interno de membrana. Nesse caso, ocorre influxo de corrente no escuro; a corrente cessa quando a luz é aplicada. Quando a corrente cessa, o fotorreceptor se hiperpolariza (como a captura de um fóton está distante do canal iônico que influencia, esse processo deve envolver mecanismo de "segundo mensageiro").

A transdução sensorial, em geral, produz o **potencial de receptor** no neurônio aferente primário. O potencial do receptor é, usualmente, evento despolarizante que resulta de influxo de corrente que leva o potencial de membrana, no receptor sensorial, até o limiar necessário para estimular o desenvolvimento de potencial de ação, como explicado antes. Por exemplo, estímulo mecânico, como a pressão na pele por dedo, pode distorcer a membrana de um mecanorreceptor, como mostrado na Figura 5-15 *A*. Essa distorção causa influxo de corrente na extremidade do axônio e corrente longitudinal, voltada para o exterior, ao longo do axônio. O efluxo de corrente produz despolarização (o potencial de receptor) que pode exceder o limiar para o potencial de ação (Fig. 5-15, *B*). Se isso ocorrer, o potencial de ação irá se deslocar ao longo dessa fibra aferente primária para o SNC e sinalizar a informação sensorial. Existem variações, nesse processo, em que a fibra aferente primária termina em uma célula receptora sensorial distinta, localizada na periferia. Por exemplo, na **cóclea,** fibras aferentes primárias terminam nas **células ciliadas.** A transdução sensorial, nesses órgãos, é mais complexa devido a essa disposição. Além do mais, nos fotorreceptores o potencial de receptor é hiperpolarizante, como mencionado acima, e a interrupção da corrente escura é o evento sinalizador. No Capítulo 8 são discutidas as informações sobre cada um desses mecanismos.

O **estímulo limiar** é o estímulo mais fraco que pode ser detectado com confiança. Para a detecção, um estímulo deve produzir potenciais de receptor grandes o



● **Figura 5-14.** Modelos conceituais de mecanismos de transdução em três tipos de receptores. **A,** Quimiorreceptor; **B,** mecanorreceptor; **C,** fotorreceptor.



● **Figura 5-15. A,** Fluxo de corrente (*setas pequenas*) produzido pelo estímulo de mecanorreceptor, no local indicado por seta grossa. Um eletródio de registro intracelular é colocado no primeiro nodo de Ranvier. **B,** Potencial de receptor produzido pela corrente e o potencial de ação que seria superposto ao potencial do receptor se este excedesse o limiar no primeiro nodo de Ranvier.

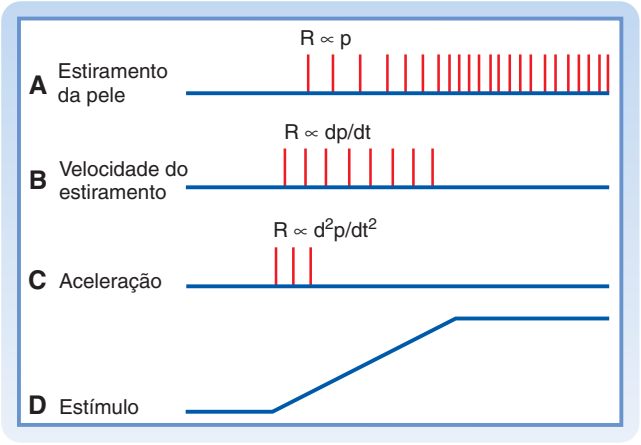
suficiente para ativar uma ou mais fibras aferentes primárias. Estímulos mais fracos podem produzir potenciais de receptor subliminares; entretanto, esses estímulos não excitariam neurônios sensoriais centrais e, assim, não poderiam ser detectados. Além do mais, o número de neurônios aferentes primários que devem ser excitados para detecção sensorial depende das exigências para a **estimulação espacial** e **temporal** na via (Capítulo 6).

Adaptação, ou a variação do modo como o receptor responde à estimulação sequencial e prolongada, é propriedade característica dos receptores sensoriais, que os torna mais aptos a sinalizar determinados tipos de informações sensoriais. Por exemplo, receptores de adaptação lenta na pele produzem descarga repetitiva em resposta a estímulo prolongado. Entretanto, receptores de adaptação rápida produzem apenas alguns pulsos amplificados, no início (ou no fim) do mesmo estímulo. A Figura 5-16 mostra a resposta de três tipos de receptores à lenta deflexão da pele, mostrada no lado inferior da figura. A implicação funcional é de que as características de diferenças temporais do estímulo podem ser sinalizadas por receptores com diferentes velocidades de adaptação.

Campos Receptivos

A relação entre a localização do estímulo e a ativação de determinados neurônios sensoriais é o principal tema da fisiologia sensorial. O campo receptivo do neurônio sensorial é a região que, quando estimulada, afeta o comportamento desse neurônio. Por exemplo, o receptor sensorial pode ser ativado pelo corte de pequena área da pele. Aquela área é o **campo receptivo excitatório** do receptor sensorial. Um neurônio, no SNC, pode ser excitado pela estimulação de campo receptivo várias vezes maior do que o do receptor sensorial, pois pode receber informações de diversos receptores sensoriais, cada um com um campo receptivo discretamente diferente. O campo receptivo, desse neurônio do SNC, é a soma dos campos receptivos dos receptores sensoriais que o influenciam. A localização do campo receptivo é determinada pela localização do aparelho de transdução sensorial, responsável por sinalizar a informação do estímulo para o neurônio sensorial.

Em geral, os campos receptivos dos receptores sensoriais são excitatórios. Entretanto, um neurônio central sensorial pode ter campo receptivo excitatório ou inibidor ou, de fato, campo receptivo complexo que inclui áreas que o excitam e áreas que o inibem. Exemplos desses campos receptivos complexos são apresentados nos Capítulos 7 e 8.



● **Figura 5-16.** Respostas de mecanorreceptores de adaptação lenta e rápida ao estiramento da pele. **A** a **C** mostram as descargas das fibras aferentes primárias durante estímulo em rampa, mostrado em **D. A** mostra a resposta de receptor de adaptação lenta que sinaliza a magnitude e duração do deslocamento. **B** mostra a resposta de receptor de adaptação rápida que envia sinais sobre a velocidade do deslocamento. **C** mostra a resposta de um tipo diferente de receptor de adaptação rápida que responde à aceleração.

Codificação Sensorial

Os neurônios sensoriais codificam os estímulos. No processo de transdução sensorial, um ou mais aspectos do estímulo devem ser codificados, de modo que possam ser interpretados pelo SNC. A informação codificada é uma abstração baseada (1) nos receptores sensoriais ativados, (2) nas respostas dos receptores sensoriais ao estímulo e (3) no processamento da informação na via sensorial. Alguns aspectos dos estímulos que podem ser codificados incluem **modalidade sensorial, localização espacial, limiar, intensidade, frequência** e **duração.** Outros aspectos dos estímulos que são codificados são apresentados em relação a determinados sistemas sensoriais, em capítulos adiante.

Uma **modalidade sensorial** é uma classe de sensações imediatamente identificáveis. Por exemplo, estímulos mecânicos sustentados, aplicados na pele, resultam em sensações de toque ou pressão, enquanto estímulos transitórios evocam sensações de tremor ou vibração. Outras modalidades cutâneas incluem frio, calor e dor. Visão, audição, posição, paladar e olfato são exemplos de modalidades sensoriais não-cutâneas. A codificação da modalidade sensorial é feita por canais sensoriais especiais* na maioria dos sistemas sensoriais e derivam de receptores sensoriais específicos localizados no início dos canais sensoriais. Por exemplo, a via visual inclui os fotorreceptores, neurônios na retina, o núcleo geniculado lateral do tálamo e as áreas visuais do córtex cerebral (Capítulo 8). A chegada da luz à retina é a maneira normal de se ativar o sistema visual. Entretanto, estímulos mecânicos (p. ex., pressão no globo ocular) ou elétricos dos neurônios na via visual também produzem sensações visuais. Assim, os neurônios do sistema visual podem ser considerados como uma linha marcada que, quando ativada, causa sensação visual.

*N. R. C.: Referidos como "linhas marcadas", ou "rotuladas", próprias para cada modalidade sensorial.

A **localização espacial** de um estímulo é sinalizada pela ativação de população determinada de neurônios sensoriais cujos campos receptivos são afetados pelo estímulo. A informação pode ser codificada no SNC por um mapa neural. Por exemplo, o **mapa somatotópico** é formado por uma série de neurônios no córtex somatossensorial que recebe informação de áreas correspondentes na superfície corporal (Capítulo 7). No sistema visual, os pontos, na retina, são representados por séries de neurônios que formam **mapas retinotópicos** (Capítulo 8). No sistema auditivo, a frequência dos sinais é representada em **mapas tonotópicos** (Capítulo 8). Em alguns casos, um campo receptivo inibidor ou borda de contraste entre campos excitatório e inibidor pode ter valia para a localização. A resolução de dois estímulos distintos e adjacentes pode depender da excitação de populações de neurônios parcialmente separadas e das interações inibitórias.

A **intensidade do estímulo** pode ser codificada de diversas maneiras. Como os potenciais de ação têm amplitude uniforme, alguns neurônios sensoriais codificam a intensidade pela frequência de sua descarga. A relação entre a intensidade do estímulo e a resposta pode ser marcada em gráfico, como função estímulo-resposta. Em muitos neurônios sensoriais, a função estímulo-resposta se aproxima de curva exponencial, com expoente menor que, igual a ou maior que 1. Funções estímulo-resposta com componentes fracionados caracterizam diversos mecanorreceptores. **Termorreceptores,** que detectam alterações da temperatura, têm curvas estímulo-resposta lineares (expoente 1). **Nociceptores,** que detectam estímulos dolorosos, podem ter funções estímulo-resposta lineares ou de aceleração positiva (*i. e.*, o expoente dessas curvas é igual ou maior que 1). As funções estímulo-resposta aceleradas dos nociceptores ajudam a explicar a urgência que ocorre quando a sensação de dor aumenta.

O número de receptores sensoriais ativados é outra maneira pela qual a intensidade do estímulo é codificada. Um estímulo no limiar para a percepção pode ativar apenas um ou alguns neurônios primários aferentes da classe apropriada, enquanto um estímulo forte, do mesmo tipo pode excitar muitos receptores semelhantes. Os neurônios centrais que recebem informações de determinada classe de receptores sensoriais seriam mais intensamente ativados pelo aumento do número de neurônios aferentes primários ativados. A atividade, mais intensa dos neurônios sensoriais centrais, é sentida como estímulo mais forte.

Estímulos com intensidades variadas também podem ativar diferentes conjuntos de receptores sensoriais. Por exemplo, um estímulo mecânico fraco aplicado à pele pode ativar apenas os mecanorreceptores, enquanto que um estímulo mecânico forte pode ativar os mecanorreceptores e nociceptors. Nesse caso, a sensação desencadeada pelo estímulo mais forte seria mais intensa e a qualidade sentida seria diferente.

A **frequência do estímulo** pode, às vezes, ser codificada pelos potenciais de ação cujo intervalo entre os pulsos corresponda, exatamente, ao intervalo entre os estímulos (p. ex., nos intervalos correspondentes ao da vibração de baixa frequência). Em outros casos, determinado neurônio pode disparar a intervalos que são múltiplos do intervalo do estímulo. É claro que a frequência

da atividade não pode sinalizar inequivocamente a frequência e a intensidade no mesmo sistema.

Comunicar a informação em padrões estruturados de séries de impulsos nervosos representa outro método de se codificar as informações. Foram propostos diversos tipos diferentes de códigos de impulsos nervosos. O código usado, frequentemente, depende da frequência média de disparo. Por exemplo, em muitos sistemas sensoriais o aumento da intensidade do estímulo causa maior frequência de disparo dos neurônios sensoriais. Outros códigos possíveis dependem do tempo de disparo, do padrão temporal e da duração das salvas de disparos.

A **duração do estímulo** pode ser codificada, em neurônios sensoriais de adaptação lenta, pela duração acentuada do disparo. O início e o final de um estímulo podem ser sinalizados por descargas transitórias de receptores sensoriais de adaptação rápida (Fig. 5-16).

CONCEITOS-CHAVE

1. O potencial de ação é gerado pela rápida abertura e subsequente inativação pela voltagem dos canais de Na^+ dependentes de voltagem, e pela abertura e fechamento lentos dos canais de K^+ dependentes de voltagem.
2. Os canais iônicos são proteínas integrais da membrana com poros seletivos para íons. Diferentes regiões do canal iônico atuam como comportas que ativam e inativam o canal. Tipicamente, um canal iônico tem dois estados: de alta condutância (aberto) e de condutância zero (fechado). O canal oscila, aleatoriamente, entre esses dois estados. Para um canal dependente de voltagem, a fração de tempo em que o canal se encontra aberto é função da diferença do potencial transmembrana.
3. Circuitos de correntes locais produzem condução eletrotônica. Tanto os sinais subliminares quanto os potenciais de ação são conduzidos ao longo da célula por circuitos locais de corrente. O potencial de ação é propagado e não simplesmente conduzido; ele é regenerado à medida que se move ao longo do axônio. Desse modo, o potencial de ação mantém as mesmas amplitude e forma conforme é conduzido.
4. A inativação dos canais de Na^+ pela voltagem e a hiperpolarização da membrana, secundárias ao fechamento lento dos canais de K^+, são os principais fatores determinantes dos períodos refratários absoluto e relativo que limitam a frequência máxima de disparo dos potenciais de ação.
5. A velocidade de condução é determinada pelas propriedades elétricas do axônio. Um axônio de grande diâmetro tem maior velocidade de condução.
6. A mielinização aumenta, dramaticamente, a velocidade de condução de um axônio. Como a mielina aumenta a resistência da membrana e diminui sua capacitância, o potencial de ação é rapidamente conduzido de um nodo de Ranvier para o próximo. Já que leva muito mais tempo para gerar um potencial de ação em cada nodo do que conduzi-lo entre os nodos, o potencial de ação parece pular de nodo a nodo; essa forma de condução é chamada condução saltatória.
7. Os potenciais de receptores são alterações do potencial de membrana que resultam da transdução do estímulo sensorial. A adaptação do receptor é mecanismo para a sinalização das características temporais do estímulo.
8. O campo receptivo do receptor, ou de qualquer neurônio central, é a área da periferia que afeta sua atividade. O tipo específico de energia que estimula a resposta na célula receptora define a modalidade da via sensorial. Tempo, duração e padrões dos potenciais de ação codificam a intensidade, a frequência e a duração do estímulo.

CAPÍTULO 6

Transmissão Sináptica

A transmissão sináptica é o principal processo pelo qual os sinais elétricos são transferidos entre as células do sistema nervoso (ou entre neurônios e células musculares ou receptores sensoriais). No sistema nervoso, a transmissão sináptica, em geral, é imaginada como interação entre dois neurônios do tipo ponto a ponto, em junções especializadas chamadas sinapses. Existem duas principais classes de sinapses: elétrica e química. Entretanto, como a lista de neurotransmissores químicos tem crescido, bem como a compreensão sobre seu mecanismo de ação, a definição e concepção do que constitui transmissão sináptica teve que ser refinada e expandida. A transmissão sináptica não é mais considerada como processo que envolve apenas os neurônios, mas sabemos, agora, que a glia forma elemento importante da sinapse e que ocorre sinalização entre os neurônios e a glia. Além do mais, em muitos casos, o neurotransmissor, liberado nas sinapses, atua em amplo território e não apenas na sinapse na qual é liberado. Portanto, devemos generalizar a definição de transmissão sináptica ou considerar a sinapse, em sua definição clássica, como um dos vários mecanismos pelos quais as células do sistema nervoso se comunicam. Neste capítulo, descrevemos, inicialmente, o conceito clássico de transmissão sináptica (elétrica e química); em seguida, apresentamos alguns dos transmissores não-tradicionais e discutimos como eles forçaram modificações em nosso conceito de comunicação química entre as células do sistema nervoso.

SINAPSES ELÉTRICAS

Apesar de sua existência no sistema nervoso central (SNC) dos mamíferos ser conhecida há muito tempo, as sinapses elétricas ou junções comunicantes entre os neurônios eram consideradas relativamente pouco importantes para o funcionamento do SNC de mamíferos adultos. Só recentemente ficou aparente que essas sinapses são muito comuns e que são as bases de funções neuronais importantes.

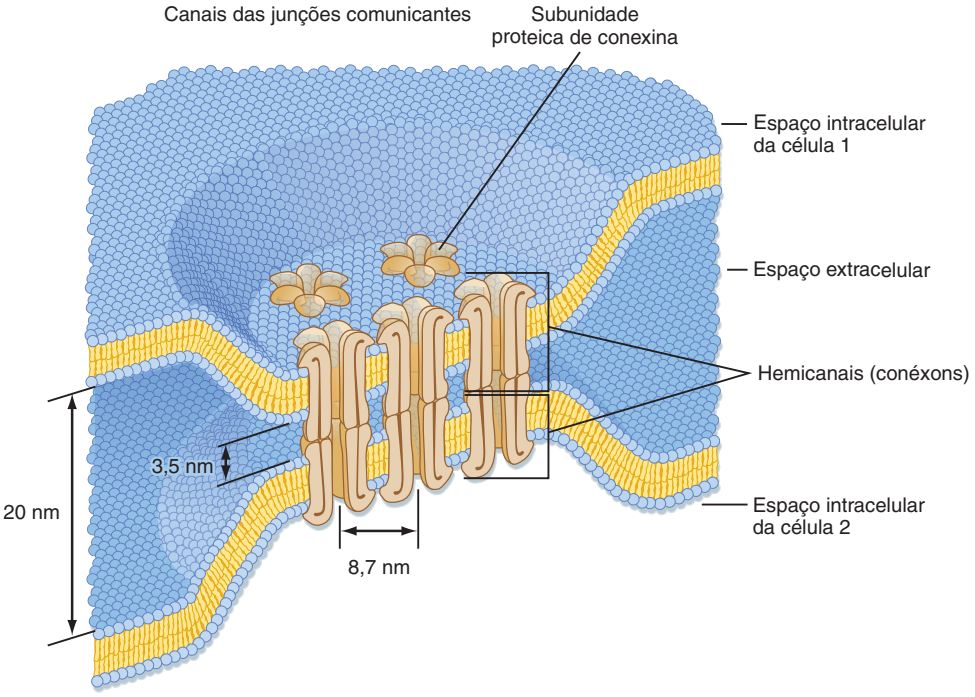
A sinapse elétrica é, efetivamente, via de baixa resistência que permite que a corrente flua, diretamente, entre as células e, de modo geral, permite o compartilhamento de pequenas moléculas entre elas. As sinapses elétricas estão presentes no SNC de animais, dos invertebrados até os mamíferos. Elas estão presentes entre as células da glia, bem como entre os neurônios. Demonstrou-se a existência da união elétrica de neurônios na maioria das regiões cerebrais, incluindo a oliva inferior, cerebelo, medula, neocórtex, tálamo, hipocampo, bulbo olfatório, retina e estriado.

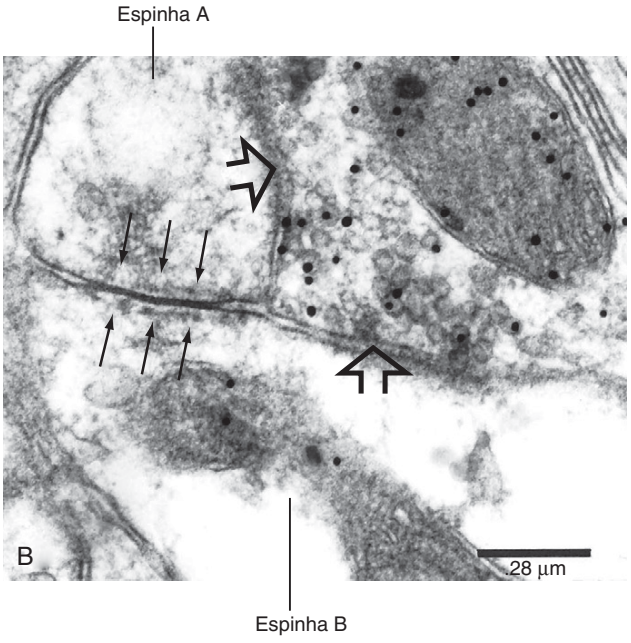
Uma junção comunicante é a correlação morfológica de uma sinapse elétrica (Capítulo 1). Essas junções são estruturas semelhantes a placas, nas quais as membranas plasmáticas de duas células acopladas estão intimamente ligadas (o espaço intercelular diminui para cerca de 3 nm), sendo preenchido com material elétron-denso (Fig. 6-1). Microfotografias eletrônicas do método de *freeze-fracture* das junções comunicantes mostram conjuntos regulares de partículas, na membrana, que correspondem a proteínas que formam os canais intercelulares que conectam as células. O canal tem diâmetro tipicamente elevado (1 a 2 nm), tornando-o permeável tanto aos íons quanto a moléculas pequenas de até 1 kDa.

As sinapses elétricas são rápidas (essencialmente, sem retardo sináptico) e bidirecionais (*i. e.*, a corrente gerada em uma das células pode fluir através da junção comunicante para influenciar a outra célula). Além disso, elas atuam como **filtros de passe-baixo.** Ou seja, eventos elétricos lentos são transmitidos mais rapidamente do que sinais rápidos, como potenciais de ação. Papel importante da junção comunicante neuronal parece ser a sincronização da atividade da rede neuronal. Por exemplo, a atividade dos neurônios olivares inferiores é, normalmente, sincronizada, mas perde essa correlação quando bloqueadores farmacológicos das junções comunicantes são injetados na oliva inferior. Também parece que os padrões de acoplamento elétrico das junções comunicantes são altamente específicos. Por exemplo, neurônios neocorticais se ligam, quase

NO NÍVEL CELULAR

Cada canal da junção comunicante é formado por dois hemicanais (chamados conéxons), sendo cada um a contribuição de uma das células. Por sua vez, cada conéxon é hexâmero de subunidades da proteína conexina, codificadas por família de genes de, pelo menos, 21 membros diferentes nos mamíferos (recentemente, também foi identificada uma segunda família de proteínas que formam junções comunicantes, as panexinas). Junções comunicantes formadas por diferentes conexinas têm propriedades biofísicas (de controle e condutância) e distribuição celular distintas. Apesar de, pelo menos, 10 tipos de conexinas se expressarem no SNC, a conexina 36 (as conexinas são nomeadas de acordo com seu peso molecular; portanto, o número refere-se ao peso molecular aproximado da conexina em quilodaltons) é a principal conexina neuronal no SNC adulto. Outros tipos de conexinas, encontrados no SNC, formam junções comunicantes entre células da glia ou se expressam, primariamente, de modo transitório, durante o desenvolvimento.





● **Figura 6-1.** Estrutura da junção comunicante. **A,** Vista esquemática da junção comunicante, mostrando estreitamento do espaço intercelular para 3,5 nm na junção. A junção comunicante tem diversos canais, e cada canal é formado por dois hemicanais (conéxons). Por sua vez, cada conéxon é formado por seis subunidades de conexina. **B,** Eletromicrofotografia de parte de conjunto sináptico complexo, chamado glomérulo, encontrado no interior da oliva inferior e em algumas regiões do SNC. Duas espinhas dendríticas estão unidas por junção comunicante (*setas pretas pequenas*). Terminal axônico repleto de vesículas sinápticas preenche a porção superior direita do painel. Setas grossas apontam para o material elétron-denso que marca a zona ativa. Os pontos pretos representam a marcação imunológica com ouro para GABA, que identifica esse terminal como GABAérgico. (Fonte: De Zeeuw CI, Lang EJ, Sugihara I, et al: J Neurosci 16:3420, 1996. Copyright 1996 by the Society for Neuroscience.)

que exclusivamente, a interneurônios do mesmo tipo. Esse padrão de ligação específico das junções comunicantes sugere a coexistência de diversas redes de interneurônios interligados no neocórtex.

Finalmente, apesar das sinapses elétricas serem consideradas relativamente simples e estáticas, quando comparadas às sinapses químicas, elas podem, na realidade, ser entidades extremamente dinâmicas. Por exemplo, as propriedades das sinapses elétricas podem ser moduladas por diversos fatores, incluindo voltagem, pH intracelular e $[Ca^{++}]$ intracelular. Além do mais, elas estão sujeitas à regulação por receptores ligados à proteína G e as conexinas contém sítios para fosforilação. Esses fatores podem alterar a ligação entre as células, alterando a condutância do canal pela formação de novas junções comunicantes ou remoção das que já existem.

SINAPSES QUÍMICAS

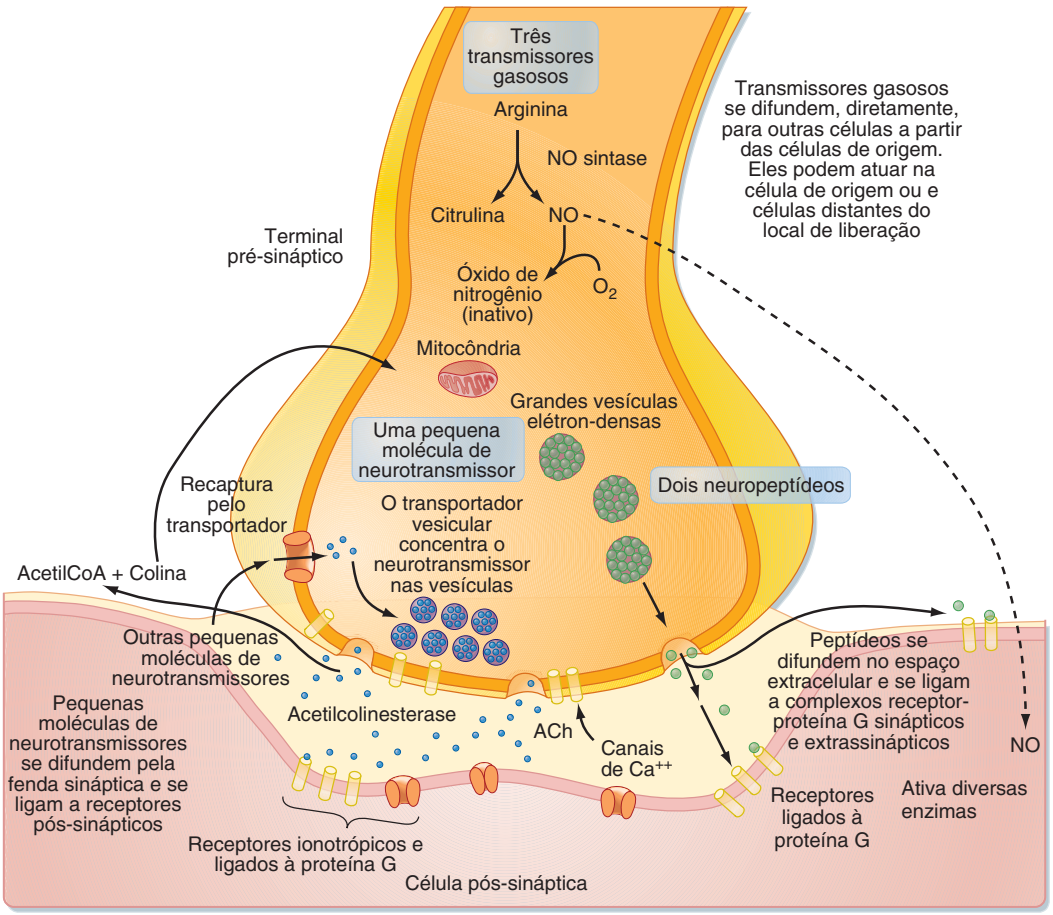
A transmissão sináptica química foi, inicialmente, demonstrada entre o nervo vago e o coração por Otto Loewi, por um simples experimento. Um nervo de rã foi estimulado para reduzir a frequência cardíaca enquanto a solução que perfundia o coração foi coletada. Essa solução foi, em seguida, usada para perfundir outro

coração, cuja frequência diminuiu ao ser perfundido. Descobriu-se que a acetilcolina era a substância química responsável e, agora, sabemos que ela também é neurotransmissor na junção neuromuscular e em sinapses nos sistemas nervosos periférico e central.

Ao contrário do que ocorre nas sinapses elétricas, nas sinapses químicas não existe comunicação direta entre o citoplasma das duas células. As membranas celulares estão separadas por fenda sináptica de 20 μm e as interações entre as células ocorrem por meio de intermediários químicos conhecidos como **neurotransmissores.** Sinapses químicas são, em geral, unidirecionais e, assim, pode-se referir a elementos pré e pós-sinápticos, mostrados na Figura 6-2. O elemento **pré-sináptico,** geralmente, é formado pela extremidade terminal de axônio, repleto de pequenas vesículas, cuja forma e tamanho exatos variam de acordo com o neurotransmissor que contêm. Além disso, a membrana sináptica, que se opõe ao elemento **pós-sináptico,** apresenta regiões, conhecidas como zonas ativas, de material elétron-denso, que correspondem às proteínas envolvidas na liberação do transmissor. Mitocôndrias e retículo endoplasmático rugoso também são, tipicamente, encontrados no terminal pré-sináptico. A membrana pós-sináptica também é caracterizada pela presença de material elétron-denso, o que, neste caso, corresponde aos receptores para o neurotransmissor.

As sinapses químicas ocorrem entre diferentes partes dos neurônios. Tradicionalmente, tem-se focado nas sinapses entre um axônio e os dendritos ou soma de outra célula (**sinapses axodendríticas** ou **axossomáticas**) e nossa descrição será, primariamente, baseada nessas sinapses. Entretanto, existem outros tipos de sinapses químicas, como **axo-axônica** (entre dois axônios), **dendrodendrítica** (entre dois dendritos) e **dendrossomática** (entre dendrito e soma). Além do mais, a formação de conjuntos sinápticos complexos, como sinapses mistas, em que as células formam sinapses químicas e elétricas, é possível; sinapses em série, em que uma sinapse axo-axônica é feita com o axônio terminal, influenciando a eficácia da sinapse esse terminal, com um terceiro elemento; e sinapses recíprocas, nas quais as duas células podem liberar transmissores para influenciar a outra. A Figura 6-1, *B* mostra sinapse complexa, chamada glomérulo, da qual participam sinapses químicas e elétricas.

Muito do que sabemos sobre as sinapses químicas vem do estudo de duas preparações clássicas, a junção neuromuscular da rã (a sinapse de neurônio motor com o músculo) e a sinapse do neurônio gigante de lula (a sinapse de um neurônio de segunda ordem com neurônios de terceira ordem, que inervam o músculo do manto externo da lula; ou seja, os neurônios motores cujos axônios foram usados para caracterizar a condutância,

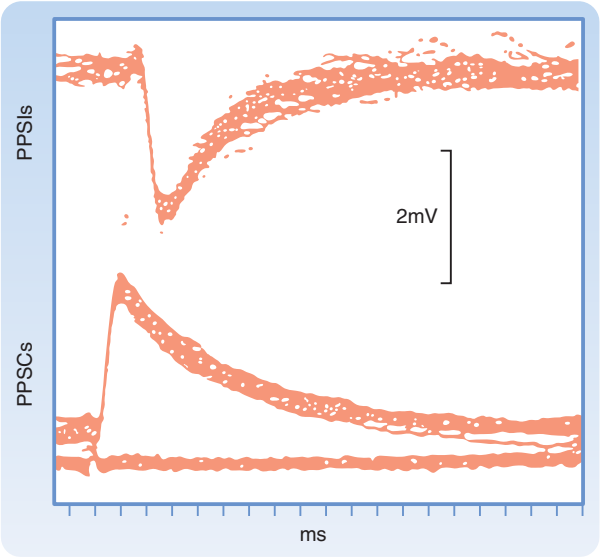


● **Figura 6-2.** Representação esquemática de sinapse química liberando as três principais classes de neurotransmissores. São mostrados o mecanismo de liberação, local de ação e mecanismo do término da atividade de cada um. As sinapses verdadeiras liberam transmissores de uma ou mais classes.

que é a base do potencial de ação [Capítulo 5]). Os princípios que governam a transmissão nessas sinapses se aplicam, principalmente, às sinapses do SNC de mamíferos, pelo menos no que diz respeito às sinapses que usam os neurotransmissores "clássicos" (ver a seção sobre Neurotransmissores). Assim, a maior parte da discussão a seguir se baseia nos resultados dessas duas preparações; todavia, também serão indicadas algumas diferenças nas sinapses do SNC.

A transmissão na sinapse química pode ser assim resumida: a transmissão sináptica é iniciada pela chegada do potencial de ação ao terminal pré-sináptico, causando a abertura de canais de Ca^{++}. O aumento subsequente da $[Ca^{++}]$ no terminal desencadeia a fusão das vesículas contendo neurotransmissor com a membrana plasmática. O transmissor é, então, expelido na fenda sináptica, difundindo-se por ela e se ligando a receptores específicos na membrana pós-sináptica. A ligação do transmissor aos receptores causa a abertura (ou, mais raramente, o fechamento) dos canais iônicos na membrana pós-sináptica, levando à alteração do potencial e da resistência da membrana pós-sináptica, alterando a excitabilidade da célula. As variações do potencial de membrana da célula pós-sináptica são chamadas de **potenciais pós-sinápticos excitatórios** e **inibidores** (**PDSEs** e **PPSIs**) (Fig. 6.3), que aumentam ou diminuem, respectivamente, a excitabilidade celular, que pode ser definida como a probabilidade de desencadear potenciais de ação. O transmissor só atua por período bastante curto (milissegundos), porque os mecanismos de recaptura e degradação o removem rapidamente da fenda sináptica.

As seções seguintes ampliarão pontos específicos desse resumo. Entretanto, deve-se mencionar que alguns dos neurotransmissores não-clássicos (p. ex., neuropeptídeos e neurotransmissores gasosos, como o óxido nítrico) e a descoberta dos **receptores metabotrópicos** levaram à modificação de diversos aspectos desse conceito básico (o receptor metabotrópico não tem canal iônico, mas está ligado a uma proteína G que inicia cascatas de segundo mensageiros que afetarão os canais iônicos, enquanto que no **receptor ionotrópico** o canal iônico é parte integral). A Tabela 6-1 apresenta algumas das diferenças entre os transmissores clássicos e os peptídicos. Mais detalhes sobre as propriedades dos transmissores peptídicos e gasosos são apresentados nas áreas relevantes da seção sobre Neurotransmissores deste capítulo, enquanto os receptores metabotrópicos são abordados na seção sobre Receptores.



● **Figura 6-3.** PPSIs e PPSCs registrados por microeletródio em neurônio motor de gato em resposta à estimulação das fibras aferentes periféricas apropriadas. Quarenta registros estão superpostos. Note que esses PPSIs são hiperpolarizantes, mas, em alguns casos, os PPSCs podem ser despolarizantes — ver o texto para maiores explicações. (Reproduzido de Curtis DR, Eccles JC: J Physiol 145:529, 1959.)

A Entrada de Cálcio É o Sinal para a Liberação do Transmissor

A despolarização da membrana pré-sináptica pelo potencial de ação abre os canais de Ca^{++} controlados pela voltagem, permitindo sua entrada no terminal e desencadeando a liberação do transmissor. Entretanto, o Ca^{++} só entra no terminal se existir gradiente eletroquímico. Lembre-se que é a combinação do gradiente de concentração e da voltagem que determina a direção do fluxo iônico pelos canais abertos. A $[Ca^{++}]$ extracelular é elevada em relação à $[Ca^{++}]$ intracelular, favorecendo a entrada no terminal; todavia, durante o pico do potencial de ação, o potencial de membrana é positivo e o gradiente de voltagem se opõe à entrada de Ca^{++} devido à sua carga positiva. Portanto, no pico do potencial de ação, quantidade relativamente pequena de Ca^{++} entra no terminal, pois, apesar de a membrana ser muito permeável ao Ca^{++}, a força impulsionadora geral é muito pequena. De fato, usando-se a fixação da volta-

● **Tabela 6-1. Diferenças entre os Neurotransmissores Clássicos Não-Peptídicos e os Neurotransmissores Peptídicos**

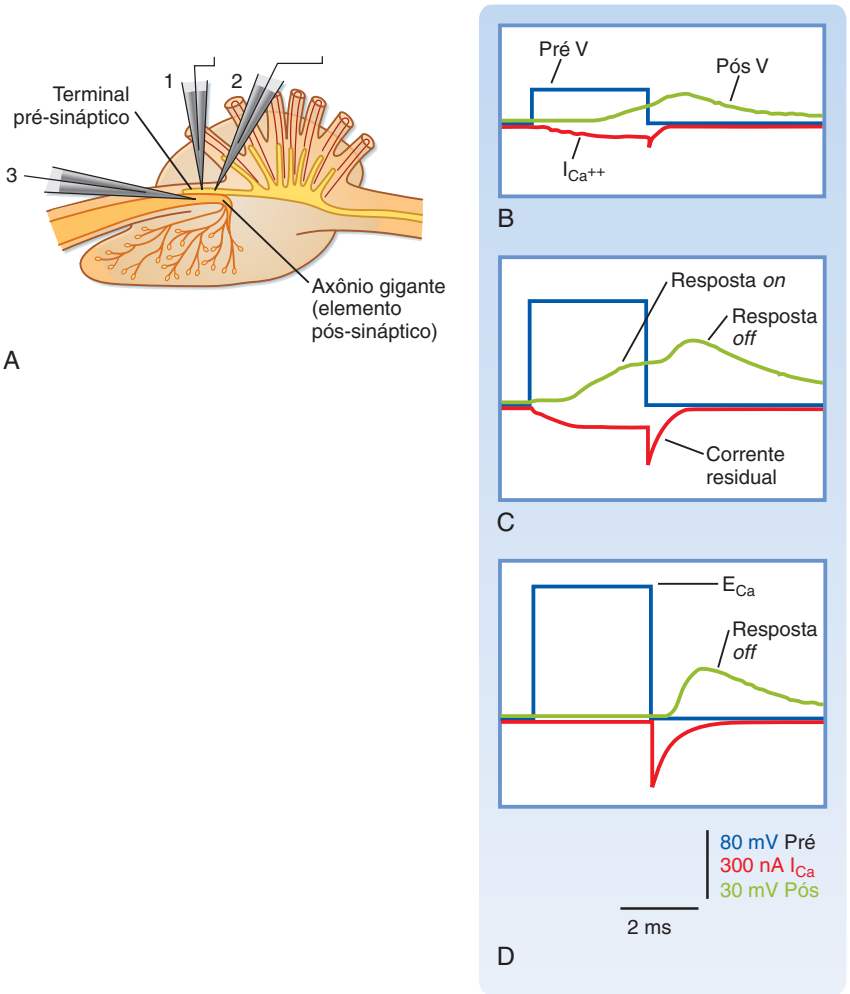
Transmissores Não-Peptídicos	Transmissores Peptídicos
Sintetizados e armazenados no terminal nervoso	Sintetizados e armazenados no corpo celular; transportados para o terminal nervoso pelo transporte axônico rápido
Sintetizado na forma ativa	Peptídeo ativo formado quando é clivado de polipeptídeo muito maior, contendo vários neuropeptídeos
Geralmente presente em vesículas claras e pequenas	Geralmente presente em vesículas grandes e elétron-densas
Liberado na fenda sináptica	Pode ser liberado distante da célula pós-sináptica Pode não existir estrutura sináptica bem definida
A ação de muitos desses transmissores é terminada pela captura pelos terminais pré-sinápticos que é feita através do transporte ativo energizado pelo Na^+	Sua ação é terminada pela proteólise ou pela difusão do peptídeo para longe do alvo
Tipicamente, sua ação tem latência curta e é de curta duração (ms)	Sua ação pode ter latência aumentada e pode persistir por alguns segundos

gem, pode-se fazer o potencial de membrana positivo e semelhante ao potencial de equilíbrio de Nernst para o Ca^{++}. Se isso for feito, o Ca^{++} não entrará no terminal, apesar de os canais de Ca^{++} estarem abertos e, consequentemente, não ocorrerá liberação de transmissor nem resposta pós-sináptica. Essa voltagem é conhecida como **potencial de supressão.** Se o potencial de membrana ficar rapidamente negativo (devido ao final do potencial de ação ou ajustando-se à fixação de voltagem), o Ca^{++} entra no terminal como resultado de força direcional muito grande (que aumenta, instantaneamente, na repolarização) e da alta permeabilidade da membrana ao Ca^{++} (que permanece elevada, porque os canais de Ca^{++} levam vários milissegundos para fechar, em resposta ao novo potencial de membrana), resultando na liberação do transmissor e em resposta pós-sináptica (Fig. 6-4).

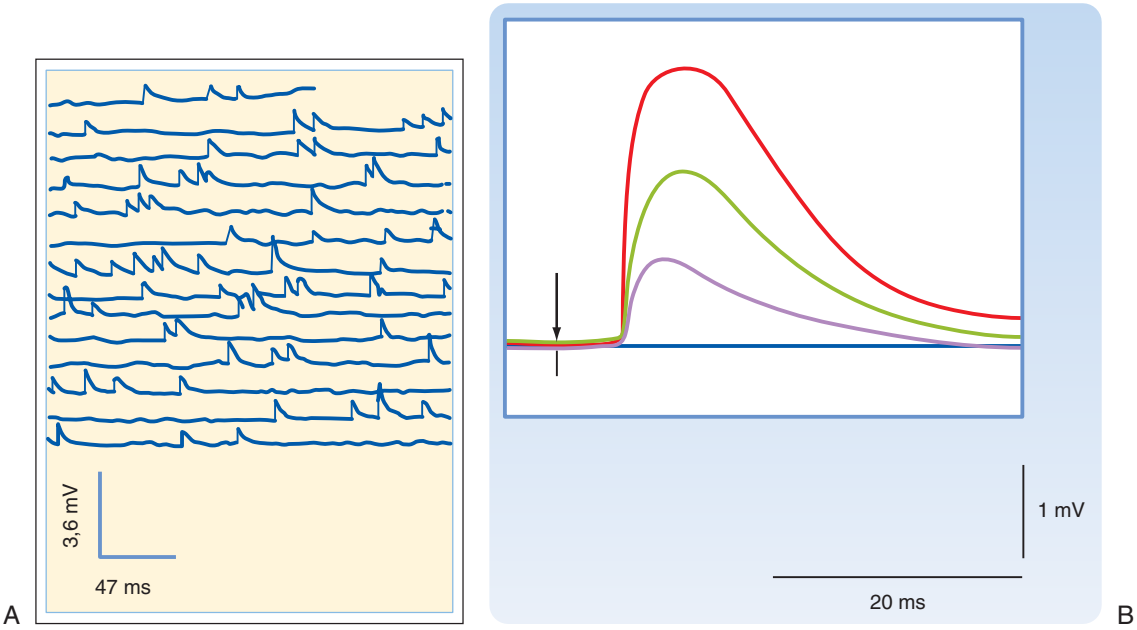
Vesículas Sinápticas e a Natureza Quântica da Liberação do Transmissor

Como o neurotransmissor é armazenado e como ele é liberado são questões fundamentais da transmissão sináptica. A resposta a essas perguntas começou com duas observações. A primeira foi a descoberta de pequenas organelas redondas ou de formato irregular, conhecidas como vesículas sinápticas, nos terminais pré-sinápticos, pela microscopia eletrônica (Fig. 6-2). A segunda observação veio de registros das respostas pós-sinápticas na junção neuromuscular. Normalmente, o potencial de ação no neurônio motor causa grande despolarização no músculo pós-sináptico, chamado **potencial da placa motora (PPM),** equivalente ao PPSE neuronial. Entretanto, em condições de baixa [Ca^{++}] extracelular, a amplitude do PPM fica reduzida (porque a corrente pré-sináptica de Ca^{++} é reduzida, levando a menor aumento da [Ca^{++}] de liberação intracelular do transmissor proporcional à [Ca^{++}]). Nessa condição, o PPM flutua entre valores discretos (Fig. 6-5). Além do mais, observam-se pequenas despolarizações espontâneas da membrana pós-sináptica, chamadas de **potenciais miniatura de placa motora (mPPMs)**. A amplitude do mPPM (≤ 1 mV) corresponde ao do menor mPPM desencadeado em condições de baixa [Ca^{++}], tendo sido demonstrado que a amplitude dos outros PPMs é de múltiplos integrais do mPPM; assim, era natural que se propusesse que cada mPPM correspondesse à liberação do transmissor de vesícula única e que os PPMs representavam a liberação simultânea combinada do transmissor de muitas vesículas.

Essa ligação dos mPPMs com as vesículas implica que cada um deles é causado pela ação de diversas moléculas de neurotransmissor que se ligam aos receptores pós-sinápticos. A alternativa de que cada mPPM pudesse ser causado por só única molécula de trans-



● **Figura 6-4.** Correntes pré-sinápticas de Ca^{++} e sua relação com a resposta pós-sináptica. **A,** Representação esquemática de uma preparação da sinapse gigante de lula. Os eletródios 1 e 2 são usados como fixadores da voltagem, no terminal pré-sináptico, e registram a voltagem e a corrente. Note que o TTX e a TEA estavam presentes para bloquear a condutância de Na^+ e K^+ para isolar a condutância do Ca^{++}. O eletródio 3 registra o potencial de membrana do axônio pós-sináptico. O terminal pré-sináptico foi submetido à fixação da voltagem, com despolarização crescente (*traços azuis*). Com despolarização fraca **(B)**, pequena corrente de Ca^{++} começa logo após a etapa da fixação da voltagem, continua a aumentar durante essa etapa (corrente *on*) e depois decai exponencialmente após seu término (correntes *off* e residual). A etapa envolvendo corrente mais forte **(C)** aumenta os componentes *on* e *off* da corrente de Ca^{++}, sendo observadas correntes *on* e *off* distintas na resposta pós-sináptica. **D,** A etapa de voltagem leva ao potencial de Nernst para o Ca^{++} e, portanto, não existe corrente de Ca^{++} nessa etapa mas, é observada grande corrente *off* e resposta residual. (Baseado nos dados de Llinas R, et al: Biophys J. 33:323-351, 1981.) TTX-tetrodotoxina, TEA, tetraetilamônio.



● **Figura 6-5. A,** mPPMs espontâneos, registrados na junção neuromuscular de fibra do extensor longo dos dedos da rã. **B,** PPMs desencadeados pela estimulação do nervo em condições de baixa [Ca^{++}], o que reduz a possibilidade da liberação de transmissor. Os PPMs de pequena amplitude desencadeados nessas condições variam em amplitude de maneira escalonada, enquanto a amplitude da etapa é igual ao menor PPM, que, por sua vez, é igual à dos mPPMs (note que, nessas condições, o estímulo geralmente falha em desencadear qualquer resposta, o que é demonstrado por uma resposta sem reflexão). (**A,** Dados de Fatt P, Katz B: Nature 166:597, 1950; **B,** Dados de Fatt P, Katz B: J Physiol 117:109, 1952).

missor, ligando-se a e abrindo o receptor pós-sináptico, foi rejeitada, em parte porque respostas com amplitude menor do que o mPPM podiam ser geradas, experimentalmente, pela aplicação direta de soluções de acetilcolina no músculo. De fato, calculou-se que os mPPMs seriam causados pela ação de, aproximadamente, 10.000 moléculas, reapresentando uma boa correlação com as estimativas do número de moléculas de neurotransmissor em cada vesícula.

Diversos estudos adicionais confirmaram a hipótese da vesícula da liberação de neurotransmissores. Por exemplo, estudos bioquímicos demonstraram que o neurotransmissor está concentrado nas vesículas, e a fusão das vesículas à membrana plasmática e sua depleção, no citoplasma do terminal, após os potenciais de ação foram demonstrados por técnicas de microscopia eletrônica.

Aparelho Molecular Responsável pela Liberação das Vesículas

As pequenas vesículas que contêm neurotransmissores não-peptídicos só podem se fundir com a membrana pré-sináptica em locais específicos, chamados zonas ativas. Para que possa se fundir com a membrana pré-sináptica, na zona ativa, a pequena vesícula deve, primeiro, ser ancorada na zona ativa. Ela deve, então, passar por processo de preparação, antes que as vesículas possam se fundir e liberar o transmissor na fenda sináptica, em resposta a aumento na [Ca^{++}] citoplasmática local. Aproximadamente 25 proteínas podem participar no ancoramento, na preparação e na fusão. Algumas dessas proteínas são citosólicas, enquanto outras são proteínas da membrana da vesícula ou da membrana pré-sináptica. A função da maioria dessas proteínas não é completamente compreendida; entretanto, o conhecimento dos detalhes moleculares da liberação do transmissor aumentou, consideravelmente, nos últimos anos.

Como ocorre em outros processos de exocitose, a liberação do neurotransmissor envolve proteínas **SNARE**: v-SNARE, na membrana da vesícula, e t-SNARE (de *target* — alvo), na membrana plasmática pré-sináptica. Interações semelhantes a um zíper entre a **sinaptobrevina** (uma proteína v-SNARE) e a **sintaxina** e a **SNAP-25** (duas proteínas t-SNARES) aproximam as membranas vesicular e plasmática antes da fusão. As proteínas SNARE são os alvos de diversas **toxinas botulínicas** que interrompem a transmissão sináptica, demonstrando, assim, seu papel crítico nesse processo. No entanto, elas não se ligam ao Ca^{++} e, portanto, outra proteína deve ser o sensor de Ca^{++} que desencadeia a fusão. Apesar de diversas proteínas, no terminal, se ligarem ao Ca^{++}, a **sinaptotagmina** é, provavelmente, o sensor de Ca^{++}.

Os canais de cálcio estão localizados na zona ativa da membrana, nos locais adjacentes às vesículas ancoradas. Quando eles se abrem, cria-se, na zona ativa, pequena área de alta [Ca^{++}], chamada microdomínio, que dura por menos de um milissegundo. Essa alta concentração localizada permite a rápida ligação do Ca^{++} à proteína chamada sinaptotagmina e acredita-se que essa ligação cause alteração de conformação na sinaptotagmina, que desencadeia a fusão da vesícula ancorada. De fato, o tempo entre o influxo de Ca^{++} e a fusão da vesícula é de, aproximadamente, 0,2 ms.

As Vesículas Sinápticas São Recicladas

Durante a transmissão sináptica, as vesículas devem se fundir com a membrana plasmática para liberar seu

conteúdo na fenda sináptica. Entretanto, deve haver o processo inverso; caso contrário, seria difícil manter a população de vesículas e a área da membrana pré-sináptica iria aumentar a cada ciclo de transmissão sináptica e seu conteúdo molecular e funcionalidade iriam, consequentemente, ser alterados (pois, como discutido acima, a composição proteica da membrana das vesículas é diferente da composição da membrana do terminal sináptico).

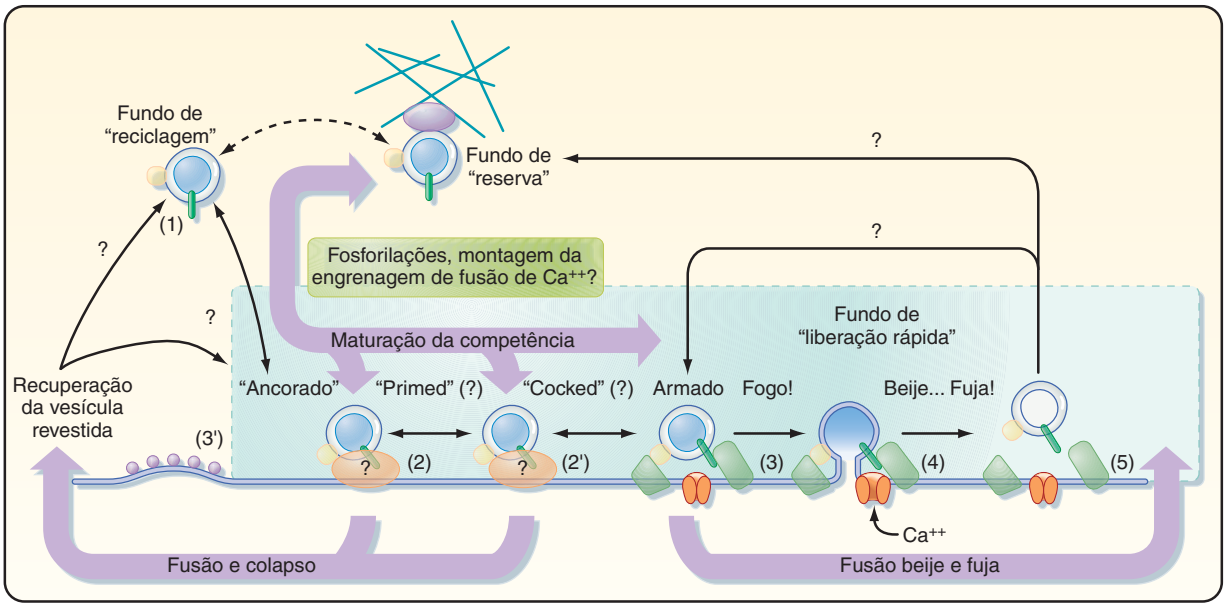
Parecem existir dois mecanismos distintos pelos quais as vesículas são recuperadas após a liberação de seu conteúdo de neurotransmissores (Fig. 6-6). Um mecanismo é a via da endocitose, que em geral está presente na maioria dos tipos celulares. Invaginações revestidas são formadas na membrana plasmática que se desligam para formar vesículas revestidas no citoplasma do terminal sináptico. Essas vesículas perdem seu revestimento e passam por mais transformação (*i. e.*, adquirem o complemento correto de proteínas da membrana e são, novamente, cheias com neurotransmissores) para se tornarem, de novo, vesículas sinápticas prontas para serem liberadas.

Recentemente, evidenciou-se segundo mecanismo de reciclagem, mais rápido (Fig. 6-6). Ele envolve a fusão transitória da vesícula com a membrana sináptica, tendo sido chamado de *kiss and run* (beije e fuja). Nesse caso, a fusão da vesícula, com a membrana sináptica, leva à formação de poro pelo qual o transmissor é liberado, mas não ocorre colapso da vesícula na membrana. Ao contrário, a duração da fusão é temporária, e ela se desliga da membrana plasmática. Assim, a vesícula retém sua identidade molecular. Seu conteúdo pode, então, ser, simplesmente, reposto e a vesícula está pronta para ser usada novamente.

A importância relativa desses dois mecanismos ainda está sendo debatida. Entretanto, nas sinapses centrais, que tendem a ser menores, contendo relativamente poucas vesículas em comparação com a junção neuromuscular, a rápida duração do mecanismo de *kiss and run* pode evitar a depleção de vesículas e a consequente falha da transmissão sináptica durante períodos de atividade aumentada (muitos neurônios no SNC podem apresentar frequência de disparo sustentada de várias centenas de hertz e alguns tipos de neurônios podem disparar a frequência de aproximadamente 1.000 Hz).

Potenciais Pós-sinápticos

Quando o potencial de ação estimula a liberação do neurotransmissor por neurônio motor, um PPM é gerado no músculo. De modo geral, nas sinapses excitatórias do sistema nervoso, os potenciais de ação desencadeiam PPSEs na célula pós-sináptica. Nos dois casos, ocorre despolarização da membrana que aumenta a excitabilidade da célula (*i. e.*, a torna mais predisposta a disparar um potencial de ação ou, se já está ativa, aumenta sua frequência de disparo). O PPM é tão intenso que, em condições normais, ele despolariza o sarcolema muito acima do potencial de limiar e, portanto, sempre desencadeia pulso que leva à contração da célula muscular. Esse é exemplo de sinapse com **fator de segurança** (proporção entre o potencial sináptico e a amplitude necessária para alcançar o limiar) elevado (> 1), o que faz sentido quando se trata da junção neuromuscular, porque cada célula muscular é contraída por neurônio motor único e, se esse neurônio está disparando, significa que o sistema decidiu contrair o músculo em questão. Em contraste, a maioria dos neurônios recebe milhares de sinapses excitatórias de várias células diferentes.



● **Figura 6-6.** Vias de reciclagem das vesículas. As vesículas sinápticas se fundiram com a membrana enquanto liberavam seu conteúdo e, depois, foram recicladas, formando fossas revestidas por clatrina que passam pelo processo de endocitose para formar vesículas revestidas (1 → [2 ou 2′] → 3′ → 1). Propôs-se via alternativa que permite reciclagem mais rápida das vesículas. Essa via, chamada de *kiss and run* (beije e fuja), envolve apenas a fusão transitória da vesícula à membrana pré-sináptica para formar um poro pelo qual o conteúdo da vesícula pode ser expelido, seguido pela separação da vesícula da membrana (1 → 2 → 3 → 4 → 5 → 1). (Reproduzido de Valtorta F, Meldolesi J, Fesce R: Trends Cell Biol 11:324, 2001.)

Nesse caso, cada sinapse gera pequeno PPSE e, assim, é necessária a somação dos PPSEs de múltiplas sinapses ativas para desencadear o potencial de ação no neurônio pós-sináptico.

Nas duas situações, o processo básico que leva ao PPSE é o mesmo: o neurotransmissor se liga à célula pós-sináptica que abre os canais, permitindo influxo de corrente que, por sua vez, leva à despolarização da membrana. Eles são chamados de canais controlados por ligantes porque sua abertura e fechamento são, primariamente, controlados pela ligação do neurotransmissor. Esse mecanismo pode ser comparado ao dos canais responsáveis pelo potencial de ação, que abrem e fecham em resposta a alterações do potencial de membrana. Entretanto, existem alguns canais, especialmente o canal NMDA (*N*-metil-D-aspartato), que são controlados tanto por ligantes quanto pela voltagem.

Devemos mencionar que a descrição precedente e a que se segue, nesta seção, se referem ao que acontece quando o neurotransmissor se liga aos receptores em que o canal iônico é parte integrante do receptor. Esses receptores são chamados de ionotrópicos e são responsáveis pelo que é chamado de transmissão sináptica "rápida". Existe, também, a transmissão sináptica "lenta", mediada pelos receptores metabotrópicos, nos quais o receptor e o canal iônico não são parte da mesma molécula e a ligação do neurotransmissor ao receptor inicia cascatas bioquímicas que levam a respostas muito mais lentas (ver a seção Receptores para mais detalhes). A despeito da diferença de velocidade, muitos dos mesmos princípios básicos se aplicam a ambos os tipos de potencial sináptico.

Depois que os canais do PPSE estão abertos, a direção do fluxo de corrente por eles é determinada pela força que impulsiona os íons. Os poros da maioria dos canais responsáveis pelos PPSEs são relativamente grandes e, consequentemente, permitem a passagem da maioria dos cátions com facilidade semelhante. Como exemplo, considere o canal controlado pela acetilcolina que é aberto na junção neuromuscular. O Na^+ e o K^+ são os principais cátions presentes (o Na^+ extracelular e o K^+ intracelular); portanto, a corrente final pelo canal é, aproximadamente, a soma das correntes de Na^+ e K^+ ($I_{total} = I_{Na^+} + I_{K^+}$). Lembre-se que a corrente de determinado íon por um canal depende de dois fatores: a condutância do canal ao íon e a força que impulsiona o íon. Essa relação é expressa pela equação

● Equação 6-1

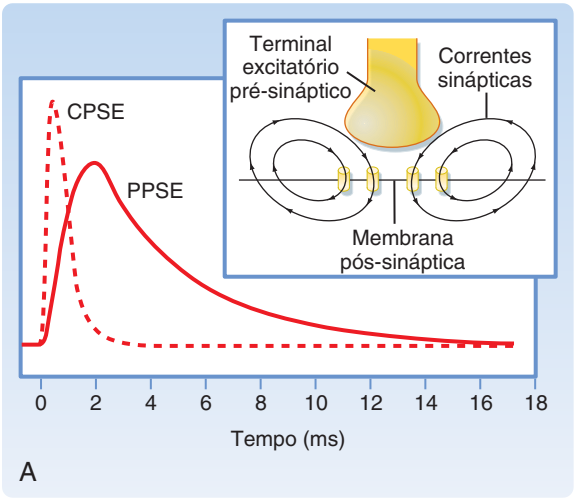
$$I_x = g_x \times (V_m - E_x)$$

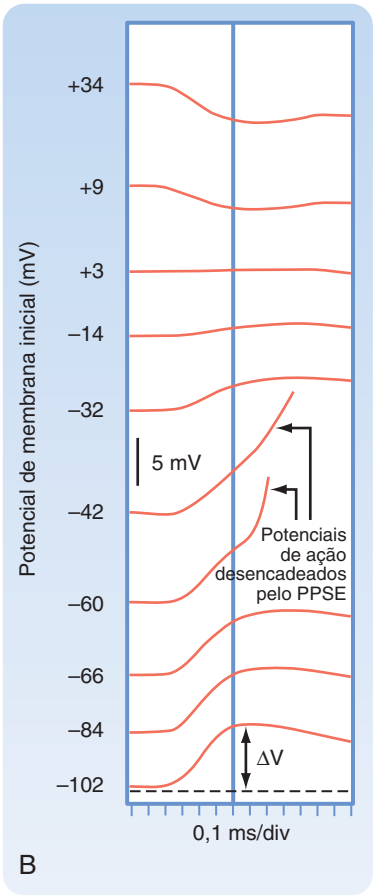
onde g_x é a condutância do canal ao íon x, V_m é o potencial de membrana e E_x é o potencial de equilíbrio de Nernst para o íon x. Nesse caso, g_x é semelhante para o Na^+ e K^+ e, portanto, os principais determinantes da corrente final são as forças direcionais relativas ($V_m - E_x$). Se a membrana estiver em seu potencial de repouso (tipicamente, em volta de –70 mV), existe forte força de impulso ($V_m - E_{Na}$) para que o Na^+ entre na célula, porque esse potencial está muito longe do potencial de Nernst para o Na^+ (cerca de +55 mV), enquanto ocorre apenas pequeno impulso para que o K^+ deixe a célula, pois o V_m está próximo ao potencial de Nernst para o K^+ (cerca de –90 mV). Portanto, se os canais controlados pela acetilcolina se abrirem quando a membrana estiver em seu potencial de repouso, ocorrerá grande influxo de Na^+ e pequeno efluxo de K^+ pelo canal de acetilcolina, resultando em influxo, o que despolariza a membrana.

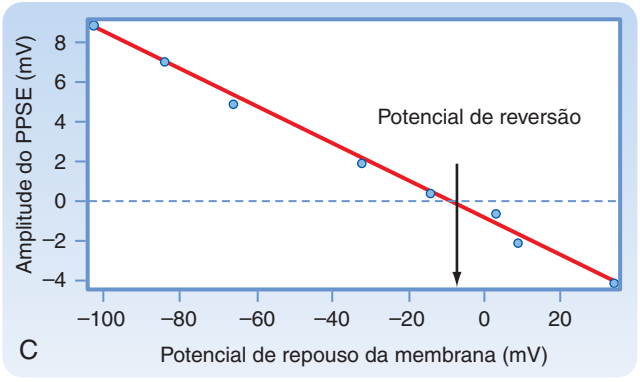
O influxo total resultante da abertura de tais canais é chamado de **corrente excitatória pós-sináptica (CPSE).** A Figura 6-7, *A*, compara o tempo da CPSE e o PPSE resultante para transmissão sináptica rápida. O PPSE é muito mais breve (duração de ≈ 1 a 2 ms) e corresponde ao tempo em que os canais estão abertos. A curta duração da CPSE se deve ao fato de que o neurotransmissor liberado permanece na fenda sináptica apenas por breve momento antes de ser degradado enzimaticamente ou removido pelas células da glia ou pelo terminal pré-sináptico. A ligação e desligamento entre o neurotransmissor e seu receptor ocorrem rapidamente e, quando sua concentração cai, os canais dos receptores pós-sinápticos fecham com muita rapidez, interrompendo a CPSE. Note como o término da CPSE corresponde ao pico do PPSE, que é seguido de uma longa cauda a duração dessa cauda e a velocidade de decaída da amplitude do PPSE refletem as propriedades passivas da membrana celular (*i. e.*, suas propriedades RC). Na transmissão sináptica lenta, a duração do PPSE reflete mais a ativação e inativação de processos bioquímicos do que as propriedades da membrana. Até mesmo a longa duração dos PPSEs é funcionalmente importante, porque permite que os PPSEs se sobreponham e, consequentemente, se somem. Essa adição é central às propriedades integrais dos neurônios (ver adiante, na seção Integração Sináptica).

Normalmente, um PPSE despolariza a membrana e, se essa despolarização atinge o limiar, um é gerado potencial de ação. Entretanto, pense no que acontece se os canais responsáveis pelo potencial de ação são bloqueados e a membrana da célula pós-sináptica é despolarizada experimentalmente, introduzindo-se corrente por meio de eletródio intracelular. Como o potencial de membrana é, agora, mais positivo, a força que impulsiona o Na^+ fica reduzida enquanto a do K^+ fica aumentada. Se nesse ponto as sinapses estiverem ativadas, a corrente final pelo canal receptor (a CPSE) será menor devido às alterações da força relativa do impulso. Isso implica que, se o potencial de membrana for despolarizado suficientemente, ocorrerá um ponto em que as correntes de Na^+ e K^+ pelo canal serão iguais e opostas e, portanto, não haverá corrente nem PPSE. Se a membrana for despolarizada além desse ponto, ocorrerá influxo de corrente pelos canais dos receptores e a membrana será hiperpolarizada (*i. e.*, o PPSE será negativo). Assim, o potencial no qual não existe PPSE (ou CPSE) é conhecido como **potencial de inversão.** Para as sinapses excitatórias, o potencial de inversão é, em geral 0 mV (± 10 mV), dependendo da sinapse (Fig. 6-7, *B* e *C*).

Deve-se destacar que o potencial de inversão é critério importante para demonstrar o controle químico em oposição à natureza do controle por voltagem da resposta sináptica, pois as correntes pelos canais controlados por voltagem não se invertem, exceto no potencial de Nernst do íon, para o qual eles são seletivos (e apenas se o canal estiver aberto nesse potencial). Consequentemente, além de determinado potencial de membrana, nenhuma corrente irá fluir pelos canais controlados por voltagem, pois estarão fechados. Em con-







● **Figura 6-7.** Propriedades dos PPSEs. **A,** Duração do PPSE comparada com a da CPSE. Em muitos casos, como no apresentado aqui, a CPSE é muito mais curta do que o PPSE; entretanto, algumas vezes a CPSE pode ter cauda razoavelmente extensa. **B,** PPSEs registrados intracelularmente em níveis diferentes de despolarização. Os PPSEs foram evocados em neurônios motores pela estimulação de fibras aferentes Ia. O número à esquerda de cada traçado indica o potencial de membrana induzido pela introdução de corrente por meio de eletródio. Nos potenciais de membrana iniciais de –42 e –60 mV, o PPSE desencadeia um potencial de ação. Em níveis mais despolarizados, os canais de Na^+ são desativados e, portanto, não ocorre potencial. **C,** Para determinar o potencial de inversão do PPSE, o potencial de membrana inicial é marcado em gráfico, em função do tamanho do PPSE (ΔV). Esse PPSE foi invertido a –7 mV. (**A,** Dados de Curtis DR, Eccles JC: J Physiol 145:529, 1959; **B,** Dados de Coombs JS et al: J Physiol 130:374, 1955.)

traste, canais controlados por ligantes permanecem abertos independentemente do potencial de membrana e, portanto, permitirão sempre fluxos de corrente, exceto em voltagem específica, o potencial de inversão.

Os PPSIs, bem como os PPSEs, são desencadeados pela ligação do neurotransmissor a receptores na membrana pós-sináptica, envolvendo, tipicamente, um aumento na permeabilidade da membrana, resultante da abertura de canais controlados por ligantes. Eles diferem no fato de que os canais de PPSI são permeáveis apenas a uma só espécie iônica, Cl^- ou K^+. Portanto, os PPSIs têm potencial de inversão igual ao potencial de Nernst do íon responsável pela corrente. Tipicamente, o potencial de Nernst para esses íons é negativo em relação ao potencial de repouso e, quando os canais de PPSI abrem, ocorre efluxo de corrente por eles que resulta na hiperpolarização da membrana.

Entretanto, em algumas células, a ativação de sinapse inibidora não produz alteração do potencial (se o potencial de membrana for igual ao potencial de Nernst para o Cl^- ou K^+), ou pode resultar em pequena despolarização. No entanto, em ambos os casos, o potencial de inversão do PPSI ainda é negativo em relação ao potencial de ação (ou aumentaria a probabilidade da célula desencadear um potencial, tornando-se, por definição, um PPSE). Aparentemente, não faz sentido que algo que despolarize a membrana seja considerado inibidor, mas se diminuir a probabilidade da criação de pulso, então ele será inibidor. A próxima seção apresenta maiores explicações.

Em resumo, começando com o potencial de repouso da membrana, os PPSEs são sempre despolarizantes. Os PPSIs podem ser despolarizantes ou hiperpolarizantes e potencial hiperpolarizante é sempre um PPSI. Assim, a principal distinção entre sinapses excitatórias e inibidoras (e PPSIs e PPSEs) está em como elas afetam a probabilidade da célula desencadear um potencial de ação: os PPSEs aumentam a probabilidade, enquanto os PPSIs diminuem essa probabilidade.

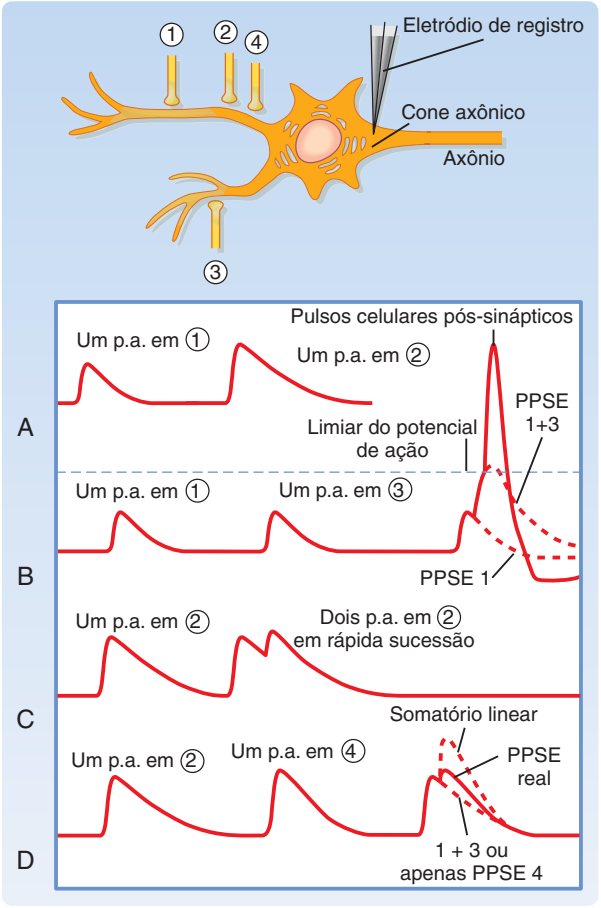
INTEGRAÇÃO SINÁPTICA

O efeito de uma sinapse depende de sua localização. Para compreender, completamente, esse conceito, é preciso primeiro relembrar que os potenciais de ação

são, de modo típico gerados no cone axônico da célula, por conter com a maior densidade de canais de Na^+ controlados pela voltagem e, assim, com o menor limiar para o início de um impulso. Assim, a soma das amplitudes dos potenciais sinápticos, nesse ponto, o cone axônico, é crítica para o desenvolvimento de um impulso. PPSEs gerados por sinapses próximas ao cone axônico (*i. e.*, sinapses no soma ou dendritos proximais), resultam em despolarização mais acentuada no cone do que PPSEs gerados por sinapses nos dendritos distais (Fig. 6-8, *A*, um único potencial de ação no axônio 1 comparado ao axônio 2). Lembre-se que a membrana celular apresenta vazamentos e que correntes sinápticas são geradas localmente na sinapse; portanto, se as duas sinapses gerarem CPSE local do mesmo tamanho, a corrente gerada nas sinapses distais será menor do que a gerada nas sinapses mais proximais, quando chegarem ao cone axônico, e, assim, as sinapses distais geram PPSE menor no cone axônico (ver a discussão sobre constante de comprimento no Capítulo 5). Portanto, a localização espacial da sinapse na árvore dendrítica é determinante importante de sua eficácia.

Como discutido acima, os PPSEs gerados pela maioria das sinapses do SNC, mesmo aquelas em posições favoráveis (*i. e.*, próximas ao cone axônico), são muito pequenos para alcançar o limiar na célula pós-sináptica. Só ocorrerá potencial de ação quando a soma dos múltiplos estímulos de excitação atingir o limiar. Por exemplo, na Figura 6-8, suponha que o axônio 1 emita um potencial de ação. Isso resulta em PPSE que despolariza a célula, mas é muito pequeno para atingir o limiar. Agora suponha que o axônio 1 desencadeie potencial de ação seguido logo após potencial de ação no axônio 3. Cada PPSE resultante é muito pequeno para atingir o limiar, mas, se ocorrerem a curto intervalo de tempo entre si, seu efeito pode ser aditivo, como pode ser visto na Figura 6-8, *B*. A amplitude combinada pode, então, atingir o limiar e levar ao desenvolvimento de um pulso pela célula. A capacidade de tais PPSEs sincrônicos é conhecida como **somação temporal.** O fato de que os PPSEs apresentam longo curso temporal (quando comparados com os potencias de ação desencadeados pelos CPSEs) facilita esse tipo de integração sináptica. A somação temporal também pode ocorrer quando a mesma sinapse é ativada, diversas vezes, em rápida sucessão, pois os axônios podem disparar potenciais de ação a frequências muito superiores a 100 Hz; nessa situação, PPSEs sucessivos estarão separados por menos de 10 ms e, consequentemente, se sobrepõem e se somam (Fig. 6-8, *C*).

O exemplo apresentado da somação temporal entre duas sinapses ilustra o princípio da **somação espacial,** que se refere ao fato de que potenciais de ação gerados no soma e dendritos dependem das localizações relativas das duas sinapses. No exemplo dado, o PPSE combinado representa, aproximadamente, a somação linear de dois PPSEs, desencadeados por potenciais de ação nos axônios 1 e 3. Esse é o caso quando duas sinapses estão distantes. Se as duas sinapses estão próximas, como os axônios 2 e 4 (Fig. 6-8, *D*), a somação é menos linear, pois é conhecida como **efeito de desvio** (*shunting*)**.** Ou seja, quando a sinapse 2 está ativa, os canais são abertos na membrana celular, o que significa que ele está mais permeável. Portanto, a sinapse 4 também está ativa, porém a maior parte de sua CPSE será perdida (*shunted* — desviada) pela membrana dendrítica, havendo menos corrente para se deslocar pelo dendrito até o cone axônico. Como resultado, a sinapse 4 causa um PPSE menor no cone axônico do que teria causado se tivesse sido gerado isoladamente. Mesmo assim, o PPSE combinado ainda é maior do que PPSE desencadeado, apenas, pelas sinapses 2 ou 4.



● **Figura 6-8.** Integração sináptica dos PPSEs registrados no cone axônico. **A,** Comparação dos PPSEs evocados nas sinapses proximais com as distais (1 *versus* 2). **B,** Exemplo de resposta do somatório espacial, desencadeada por sinapses eletricamente independentes (1 e 3). **C,** Somatório temporal. A resposta pós-sináptica de dois pulsos no mesmo axônio ocorre em rápida sucessão (axônio 2). **D,** Somatório sublinear de duas sinapses próximas (2 e 4). p.a., potencial de ação.

Onde os PPSIs se encaixam na integração sináptica? Em muitos casos, pode-se considerá-los como PPSEs negativos. Assim, enquanto os PPSEs se somam para ajudar a levar o potencial da membrana sináptica até o limiar e além, os PPSIs diminuem o potencial de membrana, tornando-o mais negativo e, assim, mais distante do limiar. Ao decidir se deve iniciar um pulso, a célula soma os PPSEs e subtrai os PPSIs para determinar se o resultado final atinge o limiar. Como acontece com o PPSE, a eficácia do PPSI varia com sua localização.

Além de subtrair algebricamente do potencial de membrana, o PPSI exerce uma ação inibidora por meio do mecanismo de desvio, semelhante ao descrito para os PPSEs. Ou seja, enquanto os canais de PPSI estão abertos, eles aumentam a permeabilidade da membra-

na (*i. e.*, diminuindo sua resistência), reduzindo a amplitude dos PPSEs e tornando-os menos eficazes. Esse mecanismo explica como os PPSIs que não alteram o potencial de membrana — ou mesmo os que causam despolarização discreta — podem diminuir a excitabilidade da célula. Modo alternativo de se olhar esse efeito seria considerar cada sinapse como um dispositivo que tenta deslocar o potencial de membrana para seu próprio potencial de equilíbrio. Como esse potencial está abaixo do limiar do potencial de ação no caso dos PPSIs, isso torna mais difícil para a célula desencadear um impulso.

Até agora, a interação dos potenciais sinápticos foi apresentada assumindo-se que as células pós-sinápticas são passivas (*i. e.*, elas atuariam como se fossem meros resistores e capacitores em paralelo). Entretanto, evidências recentes demonstraram que os dendritos e somas da maioria, se não de todos os neurônios, contêm elementos ativos (*i. e.*, canais controlados) que podem amplificar e alterar os PPSEs e PPSIs. Por exemplo, os PPSEs distais podem ter efeito maior do que o esperado devido aos canais de Na^+ ou Ca^{++} que são ativados pelo PPSE e que, por sua vez, aumentam sua amplitude ou são responsáveis pela propagação dos potenciais de ação dendríticos. Outro exemplo são os canais de K^+ ativados pelo Ca^{++}, presentes nos dendritos e nos neurônios. Esses canais são ativados pelo influxo de Ca^{++}, pelos canais sinápticos ou pelos canais de Ca^{++} controlados pela voltagem, abertos pelos PPSEs, podendo causar hiperpolarizações duradouras que tornam a célula inexcitável por dezenas ou centenas de milissegundos. Como exemplo final, existem alguns canais de Ca^{++}, responsáveis por um pico de Ca^{++} de baixo limar. Normalmente, esses canais estão inativados nos valores de potencial de membrana, mas a hiperpolarização resultante de PPSI elevado pode ativá-los, permitindo que se abram (e produzam um pico) após o término do PPSI. Nesse caso, a "inibição", na realidade, aumenta a excitabilidade celular. Na soma final, a interação sináptica é processo extremamente complexo e não linear. Mesmo assim, os princípios básicos descritos permanecem em seu cerne.

MODULAÇÃO DA ATIVIDADE SINÁPTICA

A integração da informação sináptica pelo neurônio pós-sináptico, conforme descrita na seção anterior, representa um dos aspectos da natureza dinâmica da transmissão sináptica. Segundo aspecto dinâmico é que a força das sinapses individuais pode variar em função de seu uso ou atividade. Ou seja, o estado funcional atual da sinapse reflete, em alguma extensão, sua história.

A ativação de uma sinapse, tipicamente, produz resposta na célula pós-sináptica (*i. e.*, um potencial pós-sináptico) que, a grosso modo, é sempre o mesmo, considerando-se que a célula pós-sináptica permaneça no mesmo estado. Entretanto, determinados padrões de ativação sináptica resultam em alterações da resposta à ativação subsequente da sinapse. Tais alterações, relacionadas ao uso, podem ter curta duração (milissegundos) ou longa (minutos a dias), podendo se expressar como potenciação ou supressão da força da sinapse. Essas alterações, provavelmente, são as bases das capacidades cognitivas, como aprendizado e memória. Portanto, os processos pelos quais a atividade resulta em alterações da eficácia da sinapse são características críticas da transmissão sináptica.

Facilitação por Pulsos-Pareados

Quando um axônio pré-sináptico é estimulado duas vezes em uma rápida sucessão, a resposta evocada pelo segundo estímulo geralmente apresenta amplitude maior do que a evocada pelo primeiro (Fig. 6-9). Esse aumento é conhecido como **facilitação por pulsos-pareados (FPP).** Se a amplitude relativa dos dois potenciais pós-sinápticos (PPSs) (*i. e.*, a resposta) for posta em gráfico em função do tempo entre os dois estímulos, irá parecer que o aumento entre os dois PPSs, depende do intervalo entre eles. A facilitação máxima ocorre em cerca de 20 ms, seguida por redução gradual da facilitação, conforme o intervalo do estímulo continue a aumentar; com intervalos de várias centenas de milissegundos, os dois PPSs apresentam a mesma amplitude e não é observada facilitação. Portanto, a FPP é uma alteração relativamente rápida na eficácia sináptica, mas de curta duração.

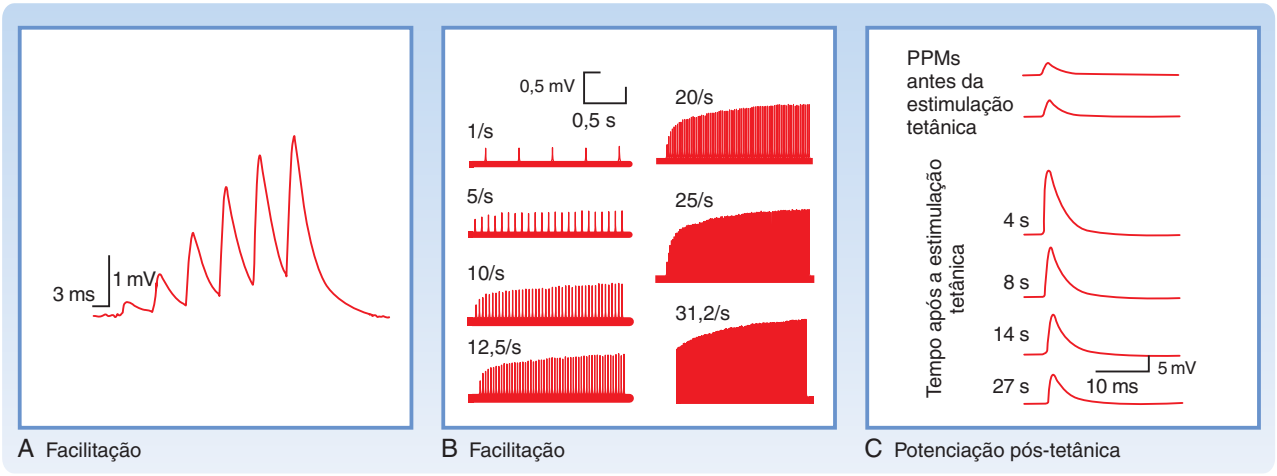
Potenciação Pós-Tetânica

A potenciação pós-tetânica é semelhante à FPP; entretanto, neste caso, as respostas são comparadas antes e depois de estímulo tetânico do neurônio pré-sináptico (dezenas a centenas de estímulos de alta frequência). Essa salva de estímulos tetânicos aumenta a eficácia sináptica, conhecida como potenciação pós-sináptica (Fig. 6-9, *C*). Como a facilitação, a potenciação pós-sináptica é uma acentuação da resposta pós-sináptica, mas com maior duração (Fig. 6-9, *C*): de dezenas de segundos a vários minutos após o término da estimulação tetânica.

Diversos experimentos demonstraram que a FPP e a potenciação pós-tetânica resultam de variações do terminal pré-sináptico e, que, em geral, não envolvem alteração da sensibilidade da célula pós-sináptica ao transmissor. Ao invés disso, a estimulação repetida leva a aumento do número de *quanta* de transmissores liberados. Acredita-se que esse aumento seja devido a quantidades residuais de Ca^{++} que permanecem no terminal pré-sináptico após cada estímulo e ajudam a potencializar a liberação subsequente do transmissor. Porém, o(s) mecanismo(s) exato(s) pelo(s) qual(is) o Ca^{++} residual aumenta essa liberação não está(ão) claro(s). Entretanto, esse Ca^{++} residual não parece atuar, apenas, pela ligação com os mesmos locais em que atua o Ca^{++} que entra na zona ativa e desencadeia, diretamente, a fusão das vesículas em resposta ao potencial de ação.

Depressão Sináptica

O uso da sinapse também pode levar à depressão, de curta duração, de sua eficácia. Mais frequentemente, a célula pós-sináptica, nessa sinapse fatigada ou deprimida, responde, normalmente, ao transmissor aplicado por micropipeta; assim, como no caso da FPP e da potenciação pós-tetânica, a alteração é pré-sináptica. Em geral, considera-se que a depressão reflita a depleção do número de vesículas pré-sinápticas passíveis de liberação. Assim, a depressão de curta duração da transmissão sináptica é mais frequente, e mais fácil de ser detectada, nas sinapses que apresentam alta probabilidade de liberação após estímulo único em condições



● **Figura 6-9.** **A,** Facilitação na junção neuromuscular. PPMs na junção neuromuscular do músculo sartório de rã foram desencadeados por potenciais de ação sucessivos no axônio motor. A transmissão neuromuscular foi deprimida por 5 mM de Mg^{++} e 2,1 mM de curare, de forma que os potenciais de ação não ocorreriam. **B,** PPMs na junção neuromuscular da rã, desencadeados pela estimulação repetitiva do axônio motor com frequências diferentes. Note que não houve facilitação na menor frequência de estimulação (1/s) e que o grau de facilitação aumentou com o aumento da frequência de estimulação na faixa de variação de frequências utilizadas. A transmissão neuromuscular foi inibida banhando-se a preparação em 12 a 20 mM de Mg^{++}. **C,** Potenciação pós-tetânica na junção neuromuscular de rã. Os dois traçados superiores indicam PPMs de controle em resposta a potencial de ação único, no axônio motor. Os traçados subsequentes indicam PPMs em resposta a potencial de ação único após o estímulo tetânico (50 impulsos/s por 20 segundos) do neurônio motor. O tempo entre o final do estímulo tetânico e o potencial de ação isolado é mostrado em cada traçado. O músculo foi tratado com tetrodotoxina para impedir a geração de potenciais de ação. (**A,** Reproduzido de Belnave RJ, Gage PW: J Physiol 266:435, 1977; **B,** Reproduzido de Magelby KL: J Physiol 234:327, 1973; **C,** Reproduzido de Weinrich D: J Physiol 212:431, 1971.)

que favoreçam essa liberação (*i. e.*, alta $[Ca^{++}]$). A dessensibilização dos receptores na membrana pós-sináptica pode ser uma causa pós-sináptica da depressão sináptica.

Os processos de potenciação e de depressão podem ocorrer na mesma sinapse. Em geral, o tipo de modulação observado dependerá do processo dominante. Esse processo, por sua vez, pode refletir os parâmetros do estímulo, as condições iônicas locais e as propriedades das sinapses. Em particular, as sinapses apresentam diferentes probabilidades basais para a liberação das vesículas. Sinapses com alta probabilidade de liberação apresentam maior probabilidade para desenvolver depressão pós-estímulo, enquanto as que apresentam baixa probabilidade de liberação são menos propensas a apresentar depleção de suas vesículas e, assim, são mais propensas à facilitação. Respostas mistas acontecem algumas vezes. Por exemplo, durante salva tetânica de estímulos, a sinapse pode apresentar resposta de depressão, mas, após essa salva de estímulos, ela pode apresentar facilitação pós-tetânica depois que as vesículas tenham sido recicladas.

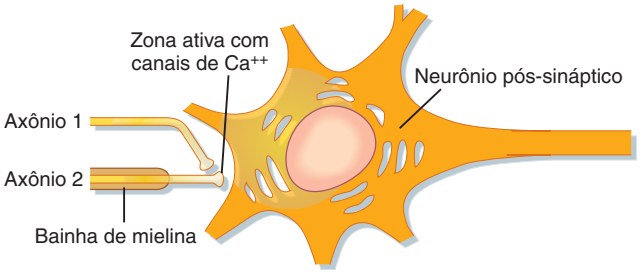
Os Receptores Pré-Sinápticos Podem Modular a Liberação de Transmissor

Assim como a membrana pós-sináptica contém receptores para os neurotransmissores, o mesmo acontece com a membrana pré-sináptica. Quando esses receptores pré-sinápticos ligam o neurotransmissor, causam eventos que modulam a liberação subsequente do neurotransmissor pelo terminal. Existem diversas fontes de transmissores que se ligam aos receptores pré-sinápticos: pode ser transmissor liberado pelo terminal (*i. e.*, automodulação e, nesse caso, os receptores são chamados de autorreceptores), pode ser transmissor liberado por outro terminal pré-sináptico que faz sinapse com o terminal em questão (sinapses em série) ou pode ser neurotransmissor de atuação não-sináptica (ver a seção Neurotransmissores).

Os receptores pré-sinápticos podem ser ionotrópicos ou metabotrópicos: no último caso, lembre-se que sua ação tem um início relativamente lento e de longa duração e o efeito dependerá das cascatas ativadas de segundos mensageiros. Essas cascatas podem, basicamente, regular os canais pré-sinápticos de Ca^{++} e de K^{+}, controlados pela voltagem e por outras proteínas pré-sinápticas e, consequentemente, alterar a probabilidade de liberação de vesículas.

Por outro lado, a ativação dos receptores ionotrópicos pré-sinápticos alteram diretamente, as propriedades elétricas dos terminais pré-sinápticos, causando rápidas alterações transitórias (em escala de milissegundos) da probabilidade de liberação de vesículas (apesar de, também, apresentarem efeitos muito prolongados). A ligação ao receptor ionotrópico abre os canais do terminal pré-sináptico e, consequentemente, altera a quantidade de neurotransmissor liberado por um potencial de ação.

A **inibição pré-sináptica** refere-se às ocasiões em que a ligação dos receptores pré-sinápticos leva à redução da liberação de transmissor, podendo ser o resultado de um ou mais mecanismos (Fig. 6-10). Primeiro, a abertura dos canais reduz a resistência da membrana e cria um desvio de corrente. Esse desvio afasta da zona ativa da membrana a corrente associada com o potencial de ação e, consequentemente, diminui a despolarização da zona ativa, levando à ativação de menos



● **Figura 6-10.** Inibição pré-sináptica. A regeneração ativa dos potenciais de ação, no axônio 2, termina no último nodo. O potencial de ação é, então, conduzido, passivamente, ao terminal do axônio 1, fazendo sinapse axoaxônica com o axônio 2. A ativação dessa sinapse reduz a condução do potencial de ação no axônio 2 para a zona ativa de seu terminal sináptico por meio dos mecanismos descritos no corpo do texto. Isso reduz a abertura dos canais de Ca^{++} controlados pela voltagem, liberando o neurotransmissor.

canais de Ca^{++}, redução no influxo de Ca^{++} e diminuição da liberação do transmissor. Um segundo mecanismo está associado à alteração do potencial de membrana, causada pela abertura dos canais ionotrópicos pré-sinápticos. Se o resultado for pequena despolarização, os canais de Na^{+} serão inativados, resultando na redução da corrente associada com o potencial de ação e liberação de transmissor. Receptores A de ácido γ-aminobutírico ($GABA_A$) pré-sinápticos estão presentes na medula, fazendo a mediação da inibição pré-sináptica por esses mecanismos. Eles controlam os canais de Cl^{-}. Geralmente, a abertura dos canais de Cl^{-} gera hiperpolarização. Entretanto, no terminal pré-sináptico, o gradiente da $[Cl^{-}]$ é de tal monta que permite o efluxo da Cl^{-}, gerando pequena despolarização. Essa despolarização é pequena o suficiente para não causar a abertura significativa dos canais de Ca^{++} controlados pela voltagem; se não fosse assim, ela aumentaria a liberação de transmissores (facilitação pré-sináptica). De fato, não existem outros receptores que controlem os canais de cátion e criem grandes despolarizações, aumentando, assim, a liberação de transmissor. Além disso, os receptores nicotínicos pré-sinápticos de acetilcolina controlam um canal de cátion permeável ao Ca^{++}. Ao permitir a entrada de mais Ca^{++}, esses receptores aumentam a liberação de transmissor pelo terminal.

Alterações a Longo Prazo na Força Sináptica

O estímulo repetitivo de determinadas sinapses também pode produzir alterações mais persistentes em sua eficácia de transmissão, o processo conhecido como **potencialização a longo prazo** ou **depressão a longo prazo.** Essas alterações podem persistir por dias ou semanas e acredita-se que estejam envolvidas no armazenamento da memória.

O aumento da eficácia sináptica, que ocorre com a potencialização a longo prazo, envolve provavelmente alterações pré-sinápticas (maior liberação de transmissor) e pós-sinápticas (sensibilidade ao transmissor), ao contrário das alterações a curto prazo, que ocorrem apenas na função pré-sináptica. A entrada de cálcio na região pré-sináptica é a etapa inicial necessária para o início das variações que resultarão na melhora a longo prazo da resposta, da célula pós-sináptica ao neurotransmissor. A entrada precoce de cálcio ocorre pelos receptores NMDA e alguns receptores AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazoleno propiônico (da classe dos receptores de glutamato; ver seção Receptores). Acredita-se que a entrada de Ca^{++} ative a cálcio-calmodulina cinase do tipo II, cinase proteica multifuncional presente em altas concentrações nas densidades pós-sinápticas. Na presença de altas $[Ca^{++}]$ essa cinase pode se fosforilar e, consequentemente, ficar ativa. Acredita-se que a cálcio-calmodulina cinase do tipo II fosforile proteínas essenciais para a indução da potenciação a longo prazo, que também pode ter componente anatômico. Após estímulo apropriado de via pré-sináptica, o número de espinhas dendríticas e o número de sinapses nos dendritos dos neurônios pós-sinápticos aumentam rapidamente. Alterações do terminal nervoso anterior também podem contribuir para a potenciação pós-sináptica. O neurônio pós-sináptico pode liberar sinal (sugeriu-se o óxido nítrico) que aumenta a liberação de transmissor pelo terminal pré-sináptico.

NEUROTRANSMISSORES

Os neurotransmissores são os mediadores da sinalização química entre os neurônios. Para que uma substância seja considerada um neurotransmissor, ela deve preencher vários critérios. Primeiro, a substância deve demonstrar estar presente no terminal pré-sináptico e a célula deve ser capaz de sintetizá-la. Ela deve ser liberada durante a despolarização do terminal. E, por último, devem existir receptores específicos, na membrana pós-sináptica. O último critério é, certamente, verdadeiro para substâncias que atuam como transmissores sinápticos, mas, se quisermos generalizar e incluir substâncias que atuam em territórios disseminados, e não em uma mesma sinapse, o último critério não deve ser muito restrito a fim de incluir situações nas quais os receptores estejam localizados fora da sinapse. Sugeriu-se que a neurotransmissão seja um termo geral para descrever a sinalização sináptica e não-sináptica entre as células.

Mais de 100 substâncias foram identificadas como potenciais neurotransmissores, por preencherem alguns (por isso a qualificação de "potencial") ou todos esses critérios. Essas substâncias podem ser subdivididas em três categorias principais: moléculas pequenas, peptídeos e transmissores gasosos. As moléculas pequenas podem ser subdivididas em acetilcolina, aminoácidos, aminas biogênicas e purinas. Os primeiros três grupos da lista de moléculas pequenas contêm o que são considerados neurotransmissores clássicos. O restante inclui substâncias que foram adicionadas mais recentemente, apesar de muitas delas já serem conhecidas, há muito tempo, como moléculas biologicamente importantes em outros contextos.

Neurotransmissores de Moléculas Pequenas

Acetilcolina

No sistema nervoso periférico, a acetilcolina é o transmissor nas junções neuromusculares, nos gânglios simpáticos e parassimpáticos e fibras pós-ganglionares dos

gânglios parassimpáticos e alguns gânglios simpáticos. Ela também é o transmissor no SNC, mais proeminente nos neurônios de alguns núcleos do tronco cerebral, várias partes do córtex pré-frontal (núcleos septais e núcleos da base) e gânglios da base e na medula (p. ex., colaterais do axônio do neurônio motor). Os neurônios colinérgicos do córtex pré-frontal se projetam, difusamente, pelo neocórtex e para o hipocampo e amígdala, tendo sido implicados nas funções de memória. De fato, na doença de Alzheimer, forma de demência na qual a função de memória é perdida gradual e progressivamente, ocorre degeneração dessas células.

A acetilcolina é sintetizada, a partir da acetil coenzima A e colina, pela enzima colina acetilcolinesterase, localizada no citoplasma de terminais pré-sinápticos colinérgicos. Após sua síntese, a acetilcolina é concentrada em vesículas. Após sua liberação, a ação da acetilcolina é terminada pela enzima acetilcolinesterase, muito concentrada na fenda sináptica. A acetilcolinesterase hidrolisa a acetilcolina a acetato e colina. A colina é captada por simporter de Na^+, na membrana pré-sináptica, para ser usada novamente na síntese de acetilcolina. A degradação enzimática extracelular da acetilcolina é pouco comum para um neurotransmissor, especialmente quando a ação sináptica de outros neurotransmissores clássicos é terminada pela re-captação por série de proteínas de transporte especializadas.

NA CLÍNICA

Diversos fármacos, conhecidos como **anticolinesterásicos,** interferem com a acetilcolinesterase, prolongando a ação da acetilcolina nas sinapses. Esses fármacos incluem inseticidas e agentes de guerra química, bem como agentes terapêuticos, como os usados no tratamento da miastenia grave. A miastenia grave é doença autoimune, na qual anticorpos se ligam aos receptores de acetilcolina da junção neuromuscular, alterando sua função e fazendo com que elas se degradem mais rapidamente. Essa redução do número de receptores leva a uma fraqueza profunda que culmina com paralisia. A fraqueza é caracterizada pelo rápido desenvolvimento de fadiga muscular, com uso repetitivo do músculo. A fadiga rápida ocorre porque o número de vesículas pré-sinápticas, disponíveis para liberação, diminui durante a salva de alta frequência de potenciais de ação no neurônio motor que gera essas contrações. Normalmente, devido ao elevado fator de segurança da junção neuromuscular, PPMs de menor amplitude, mas ainda acima do limiar, seriam gerados e manteriam a contração muscular durante o uso repetitivo, mas, nas pessoas com miastenia grave, o fator de segurança está tão reduzido pela perda dos receptores de acetilcolina que a redução da acetilcolina com a atividade repetitiva faz com que os PPMs não estimulem a geração de pulsos e, consequentemente, não ocorre a contração muscular. O tratamento padrão inclui anticolinesterásicos, que permitem que a maior concentração de acetilcolina compense, parcialmente, o déficit causado pelo número reduzido de receptores pós-sinápticos funcionais e o uso de imunossupressores e troca de plasma, o que reduz o nível de autoanticorpos contra o receptor de acetilcolina. Esses tratamentos são relativamente inespecíficos e podem, consequentemente, apresentar diversos efeitos colaterais. Potenciais tratamentos estão sendo desenvolvidos, incluindo a indução da tolerância ao receptor da acetilcolina e destruição seletiva das células B, responsáveis pela produção de anticorpos contra o receptor.

Aminoácidos

Diversos aminoácidos atuam como neurotransmissores. Os três mais importantes são o glutamato, a glicina e o GABA.

O **glutamato** é o neurotransmissor presente na grande maioria das sinapses excitatórias no SNC. Apesar de sua ubiquidade, inicialmente, foi difícil identificar neurônios específicos como glutamatérgicos porque o glutamato está presente nas células: ele desempenha papel importante em múltiplas vias metabólicas e é precursor do GABA, o principal neurotransmissor inibidor. No entanto, resultados experimentais estabeleceram o glutamato como o principal neurotransmissor excitatório do SNC. Ao ser aplicado às células, causa sua despolarização, sendo liberado dos neurônios, tendo sido identificados transportadores e receptores específicos para ele.

Além de ser o principal neurotransmissor excitatório, em altas concentrações o glutamato é neurotoxina potente. Portanto, é necessária a limitação estrita da atividade do glutamato após sua liberação pelo terminal pré-sináptico, não apenas para permitir a transmissão sináptica normal, mas também para evitar a morte celular. Essa função é desempenhada por proteínas transportadoras especializadas da membrana.

O **GABA** e a **glicina** atuam como neurotransmissores inibidores no sistema nervoso. O GABA é produzido a partir do glutamato por enzima específica (ácido glutamato descarboxilase), presente apenas nos neurônios que usam GABA como neurotransmissor. Portanto, experimentalmente, é possível identificar as células como neurônios inibidores GABAérgicos usando-se anticorpos contra essa enzima para marcá-las (marcação imunológica). Muitos interneurônios locais são GABAérgicos. Além disso, diversas regiões do encéfalo contêm grandes números de projeções de neurônios GABAérgicos. Os mais importantes são os neurônios espinhosos do estriado e as células de Purkinje, do córtex cerebelar. A natureza inibidora das células de Purkinje foi especialmente surpreendente porque representa todas as informações que saem do córtex cerebelar e, portanto, a função cerebelar, basicamente, suprime a atividade dos alvos a vazante (núcleos cerebelares e vestibulares).

A glicina funciona como neurotransmissor inibidor em território muito mais restrito. As sinapses de glicina são encontradas, predominantemente, na medula, onde representam, aproximadamente, metade das sinapses inibidoras. Elas também estão presentes, em números significativos, na porção inferior do tronco cerebral, cerebelo e retina. O interessante é que a glicina também tem outra função sináptica. Nos receptores excitatórios de glutamato do tipo NMDA, a glicina também deve estar ligada para que o canal iônico se abra. Assim, ela atua como cotransmissor nessas sinapses. Imaginava-se que, em condições fisiológicas, a concentração ex-

tracelular de glicina fosse alta o suficiente para que os locais de ligação de glicina, no canal NMDA, estivessem sempre saturados. Mas resultados recentes sugerem que isso nem sempre acontece, o que indica que as flutuações nos níveis de glicina também podem ser moduladores importantes da transmissão sináptica mediada pelo NMDA.

Depois que GABA e glicina são liberados pelo terminal pré-sináptico, são reabsorvidas pelo terminal sináptico e pelas células da glia adjacentes por transportadores de Na^+-Cl^- da membrana. Esses transportadores de Na^+-Cl^- pertencem à superfamília de transportadores que também inclui os transportadores para as aminas biogênicas que atuam como neurotransmissores, mas são diferentes dos transportadores de glutamato. O transporte do neurotransmissor para o interior da célula é feito pelo simporte com dois íons Na^+ e um íon Cl^-. Existem quatro transportadores de GABA (GAT1 a GAT4), encontrados nos neurônios e células da glia, cuja distribuição varia com o subtipo. Existem dois principais transportadores de glicina, GlyT1 e GlyT2. O GlyT1 é encontrado, predominantemente, nos astrócitos e está presente em todo o SNC. Por outro lado, o GlyT2 está localizado nos terminais nervosos glicinérgicos, restritos à medula, tronco cerebral e cerebelo.

Aminas Biogênicas

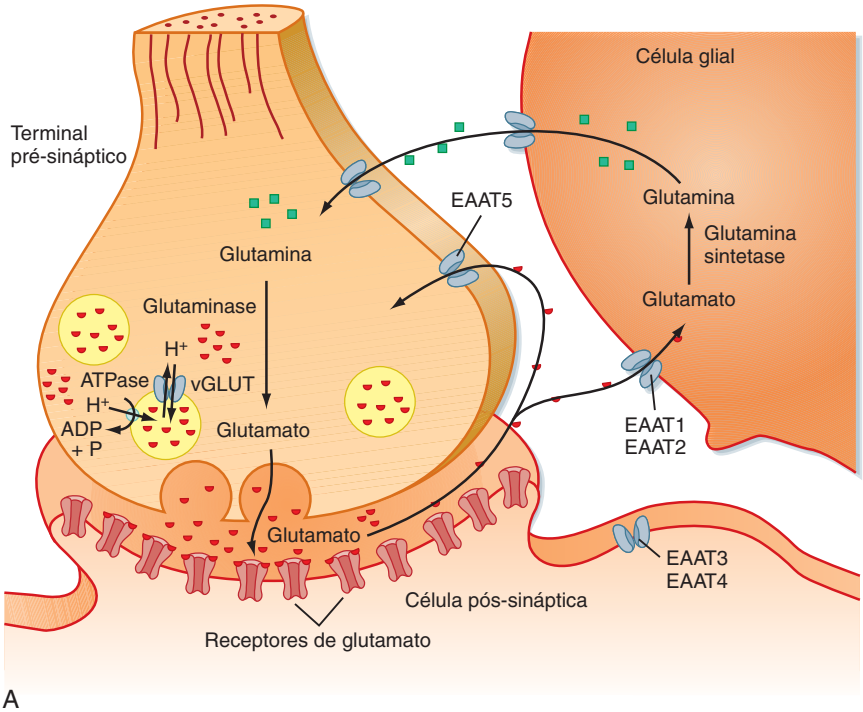
Muitos dos neurotransmissores desta categoria podem ser conhecidos porque desempenham outras funções fora do sistema nervoso, frequentemente como hormônios. Entre as aminas que atuam como neurotransmissores estão a **dopamina, norepinefrina** (noradrenalina), **epinefrina** (adrenalina), **serotonina** (5-hidroxitriptamina [5-HT]) e **histamina.** Dopamina, norepinefrina e epinefrina são catecolaminas e apresentam via biossintética comum, que se inicia com o aminoácido tirosina. A tirosina é convertida em L-dopa pela enzima tirosina hidroxilase. A L-dopa é, então, convertida a dopamina pela dopa-descarboxilase. Nos neurônios dopaminérgicos, a via se interrompe nessa etapa. Nos neurônios noradrenérgicos, outra enzima, a dopamina β-hidroxilase, converte a dopamina em norepinefrina. A epinefrina é obtida pela adição de grupo metila à norepinefrina pela feniletanolamina-*N*-metil transferase. Nos neurônios serotoninérgicos, a serotonina é sintetizada a partir do aminoácido essencial, triptofano. Inicialmente, esse aminoácido é convertido em 5-hidroxitriptofano pela triptofano 5-hidroxilase e, depois, convertido em serotonina pela L-aminoácido aromático descarboxilase. Finalmente, nos neurônios histaminérgicos, a conversão da histidina em histamina é catalisada pela histidina descarboxilase.

A remoção de aminas biogênicas liberadas nas sinapses geralmente é feita pela recaptura pelas células da glia e neurônios, por meio de transportadores que pertencem à família de transportadores dependentes do Na^+-Cl^-. As catecolaminas são, então, degradadas por duas enzimas, a monoamina oxidase e a catecol *O*-metiltransferase.

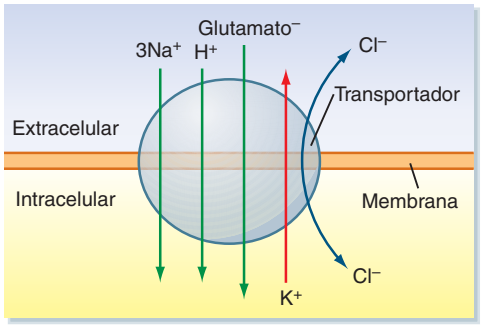
No SNC, as células que usam aminas biogênicas como neurotransmissores são encontradas, primariamente, em alguns núcleos do tronco cerebral, que, em sua maioria, se projetam difusamente por grandes áreas do encéfalo. Os neurônios noradrenérgicos são encontrados, primariamente, no *locus ceruleus* e no núcleo *subceruleus*, que se encontram próximos, no tegmento da porção ventral da ponte. Os neurônios do *locus ceruleus* se projetam para todo o encéfalo. Os alvos do núcleo *subceruleus* são mais limitados, mas ainda bastante disseminados, e incluem a ponte, o bulbo e a medula (a norepinefrina também é importante no sistema nervoso periférico, pois é usada pelas células simpáticas pós-ganglionares). As fibras serotoninérgicas também se originam de série de núcleos, localizados na linha média do tronco cerebral, conhecidos como núcleos da rafe. Assim como as fibras noradrenérgicas, as fibras serotoninérgicas estão distribuídas pela maior parte do cérebro e da medula. As fibras dopaminérgicas se originam de duas regiões principais do tronco cerebral: a parte compacta da substância negra, de onde se projetam para o estriado, e a área ventral do tegmento, cuja projeção é mais disseminada para o neocórtex e áreas subcorticais. Os neurônios histaminérgicos estão localizados no núcleo tuberomamilar do hipotálamo, mas se projetam, difusamente, por todo o SNC. Finalmente, o número de neurônios adrenérgicos é relativamente reduzido se comparado aos outros transmissores da clas-

NO NÍVEL CELULAR

Foram identificados, pelo menos, cinco transportadores (EAAT1 a EAAT5; EAAT, do inglês, **excitatory amino-acid transporter** – transportador de aminoácido excitatório) que carregam o glutamato através da membrana plasmática. Eles fazem parte da família de transportadores dependentes de Na^+-K^+. A entrada de cada molécula de glutamato na célula é direcionada pelo transporte associado de três íons de Na^+ e um íon de H^+ e o transporte de um íon de K^+ em sentido contrário (Fig. 6-11B). Além disso, o transportador tem condutância para o Cl^-, apesar de a passagem de íons de Cl^- não estar estequiometricamente ligada ao transporte de glutamato. Os transportadores de glutamato são encontrados nos neurônios e nas células gliais. Entretanto, eles diferem quanto à sua distribuição regional e celular e em suas propriedades farmacológicas e biofísicas. Por exemplo, o EAAT2 é encontrado nas células da glia, sendo, geralmente, responsável por mais de 90% da captação de glutamato do espaço extracelular. O glutamato, captado pelo EAAT2 das células gliais, retorna ao terminal pré-sináptico por meio ciclo do glutamato (Fig. 6-11). Nas células gliais o glutamato é convertido em glutamina, que é transportada para fora da célula glial, retornando ao terminal pré-sináptico, onde é, subsequentemente, convertido novamente em glutamato. No terminal pré-sináptico, o glutamato é acondicionado nas vesículas sinápticas por vários conjuntos de transportadores de glutamato conhecidos como **vGLUTs** (**transportadores vesiculares de glutamato**), presentes na membrana das vesículas glutamatérgicas. O transporte de glutamato para as vesículas sinápticas pelo vGLUT é direcionado pelo transporte de íons H^+ em sentido contrário, o gradiente eletroquímico foi determinado por uma ATPase-H^+ na membrana da vesícula.



A



B

● **Figura 6-11.** Ciclo do transporte de glutamato. **(A)** Esquema mostrando o destino do glutamato liberado por terminal pré-sináptico. Existem transportadores de glutamato diferentes nas membranas pré-sináptica e pós-sináptica para captar, novamente, o glutamato liberado. Além disso, as células gliais captam o glutamato, convertendo-o a glutamina. A glutamina é, então, liberada e captada pelo terminal pré-sináptico, onde é, novamente, convertida a glutamato antes de ser armazenada nas vesículas sinápticas. **(B)** Esquema de transporte mostrando a direção do fluxo iônico, associado ao movimento do glutamato através da membrana.

se das aminas biogênicas. Eles também têm corpos celulares, localizados em pequenos grupos celulares, na parte ventral do bulbo. O maior grupo, chamado de C1, tem projeções para o *locus ceruleus* e para os níveis torácico e lombar da medula, onde terminam nos núcleos autonômicos das colunas intermediolateral e intermediomedial. Portanto, esses neurônios são importantes para as funções autonômicas, especialmente as vasomotoras, como o controle da pressão arterial.

NA CLÍNICA

A hiperatividade das sinapses dopaminérgicas pode estar envolvida em algumas formas de psicose. A **clorpromazina,** e fármacos antipsicóticos correlatos, inibem os receptores de dopamina nas membranas pós-sinápticas e, portanto, diminuem os efeitos da dopamina liberada dos terminais pré-sinápticos. A intoxicação por esses agentes antipsicóticos pode produzir estado parkinsoniano temporário.

A natureza difusa do padrão de projeção da maioria dos sistemas de aminas espelha-se nas funções que foram propostas para eles. Acredita-se que a atividade da maioria dos diferentes sistemas aminérgicos seja importante para determinar os estados cerebrais globais. Por exemplo, esses sistemas estão envolvidos na determinação do nível da consciência (dormindo, acordado), atenção e humor. Seu envolvimento nas vias conectadas com o hipotálamo e outros centros autonômicos também indica que têm importantes funções homeostáticas. O Capítulo 9 descreve o papel da dopamina no balanceamento da atividade nas vias dos gânglios basais e como sua perda causa os sintomas motores observados na doença de Parkinson.

Purinas

O ATP tem o potencial de agir como transmissor nas sinapses dos sistemas nervosos periférico e central. O ATP é encontrado em todas as vesículas sinápticas e, por isso, também é liberado durante a transmissão sináptica. O ATP tem seus próprios receptores que, como os neurotransmissores padrão, são ligados a canais iônicos, mas também pode modificar a ação de outros neurotransmissores com os quais é liberado, incluindo

a norepinefrina, a serotonina, o glutamato, a dopamina e o GABA. As células da glia também podem liberar ATP após determinados tipos de estimulação. Uma vez liberado, o ATP é clivado pelas ATPases e 5-nucleotidase à **adenosina,** que pode ser captada novamente pelo terminal pré-sináptico.

Peptídeos

Os peptídeos que atuam como neurotransmissores são formados por cadeias de três a 40 aminoácidos. Estudos sobre os neuropeptídeos focaram o hipotálamo por muitos anos. Entretanto, agora está claro que os neuropeptídeos são liberados pelos neurônios e atuam em receptores em todo o SNC e, portanto, representam mecanismo fundamental de neurotransmissão no SNC. Até o momento, mais de 100 neuropeptídeos foram identificados. Eles podem ser classificados em diversos grupos funcionais, como mostrado na Tabela 6-2, que apresenta lista de alguns dos neuropeptídeos conhecidos. Está claro que muitos neurônios que liberam neurotransmissores clássicos também liberam neuropeptídeos. Conforme apresentado com mais detalhes, adiante, entender a interação que existe entre os transmissores clássicos e os peptídeos passou a ser área importante de pesquisa. Além de serem liberados com outros transmissores, os neuropeptídeos também atuam como transmissores únicos ou transmissores primários na sinapse.

Em alguns aspectos, os neuropeptídeos são muito parecidos com os neurotransmissores clássicos: eles são acondicionados nas vesículas sinápticas, sua liberação depende do Ca^{++} e eles se ligam a receptores específicos nos neurônios alvo. Entretanto, existem diferenças significativas que levaram a nomes alternativos para a comunicação intercelular, mediada pelos neuropeptídeos, como transmissão não-sináptica, parasináptica e de volume. A Tabela 6-1 apresenta um resumo de algumas dessas diferenças entre os neurotransmissores clássicos e os peptídicos.

Ao contrário dos neurotransmissores clássicos, sintetizados no terminal pré-sináptico, os neuropeptídeos são sintetizados no corpo celular e transportados para o terminal (Fig. 6-2). Eles são acondicionados em grandes vesículas elétron-densas distribuídas por todo o terminal pré-sináptico e não em pequenas vesículas elétron-transparentes, onde os transmissores de moléculas pequenas são armazenados (nos neurônios que sintetizam diversos neuropeptídeos, esses peptídeos são armazenados em conjunto nas mesmas vesículas). Os receptores de neuropeptídeos não estão confinados à região sináptica e, em geral, sua ação não é limitada pelos mecanismos de recaptação.

Cada uma dessas diferenças tem implicações funcionais. Por exemplo, o armazenamento separado de transmissores peptídicos e não-peptídicos nos leva a questionar se os dois transmissores são liberados ao mesmo tempo ou diferencialmente em resposta a determinados padrões de estimulação.

De fato, a liberação diferencial de neurotransmissores peptídicos e clássicos pela mesma célula, foi demonstrada para diversos tipos de neurônios e, provavelmente, resulta de diferenças no armazenamento vesicular, descritas acima. Devido à sua proximidade com as zonas ativas, as vesículas com neuropeptídeos podem ser liberadas rapidamente (< 1 ms), em resposta a potenciais de ação isolados devido ao influxo isolado de Ca^{++}. Portanto, o estímulo de baixa frequência da célula causa, apenas, a liberação de transmissores não-peptídicos. Em contraste, com estímulos de maior frequência do neurônio pré-sináptico, ocorre aumento mais global da $[Ca^{++}]$ no terminal nervoso, levando à liberação de neuropeptídeo e de neurotransmissor.

Quando os neuropeptídeos são liberados junto com os transmissores, eles podem ter ação sinérgica ou antagonista. Por exemplo, na medula, as **taquicininas** e o **peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)** atuam em sinergia com o glutamato e a **substância P** para aumentar a ação da serotonina. Por outro lado, as taquicininas e CGRP antagonizam a ação da norepinefrina em outras sinapses. Entretanto, essas interações não são apenas sinergismo ou antagonismo um-a-um, em determinada sinapse, devido às diferenças entre os perfis temporais e espaciais da ação dos peptídeos e os neu-

● Tabela 6-2. Alguns Peptídeos Neuroativos

Hormônios Hipotalâmicos
Hormônio liberador de corticotropina (CRH)
Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)
Hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH)
Ocitocina
Somatostatina
Hormônio liberador da tireotropina (TRH)
Vasopressina
Peptídeos Relacionados ao NPY
Neuropeptídeo Y
Peptídeos Opioides
Dinorfina
Metionina-encefalina
Leucina-encefalina
Taquicininas
Neurocinina α
Neurocinina β
Neuropeptídeo K
Substância P
Família VIP-Glucagon
Peptídeo 1 similar ao glucagon
Peptídeo histidina-leucina
Peptídeo pituitário ativador da adenil ciclase (PACAP)
Peptídeo intestinal vasoativo (VIP)
Outros
Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)
Peptídeo natriurético cerebral
Colecistocinina (CCK)
Galanina
Hipocretinas/orexinas
Neurotensina
Motilina
Insulina
Hormônio estimulador dos melanócitos-α (α-MSH)
Neurotensina
Peptídeo liberador de prolactina
Secretoneurina
Urocortina

rotransmissores clássicos. Em particular, a liberação mais lenta e a falta de recaptação rápida significam que os neuropeptídeos podem atuar por longo tempo e de forma difusa em determinada região do encéfalo e afetam todas as células naquela região (que têm os receptores apropriados), ao invés de atuar apenas na sinapse na qual foi liberada. De fato, estudos mostram que existe, frequentemente, falta de correlação espacial entre os terminais pré-sinápticos que contêm determinado neuropeptídeo e os locais em que se encontram seus receptores. Em suma, os peptídeos liberados por determinada sinapse, provavelmente, afetam a população neuronal local de forma ampla, enquanto o neurotransmissor clássico, liberado junto com o transmissor peptídico, tem ação muito mais localizada.

Peptídeos Opioides

Os **opiáceos** são fármacos derivados do suco da papoula. Compostos que não são derivados da papoula, mas que exercem efeitos diretos por meio da ligação aos receptores de opioides, são chamados de **opioides;** formam classe clínica e funcionalmente importante de neuropeptídeos. Operacionalmente, os opioides são definidos como compostos cujos efeitos são antagonizados, esterioespecificamente, pelo naloxone, derivado da morfina.

As três principais classes de peptídeos opioides endógenos incluem as **encefalinas, endorfinas** e **dinorfinas.** As encefalinas são os opioides mais simples; são pentapeptídeos. A dinorfina e as endorfinas são peptídeos mais longos que contêm, em sua extremidade N-terminal, uma das sequências das encefalinas.

Os peptídeos opioides são amplamente distribuídos nos neurônios do SNC e nos neurônios intrínsecos do trato gastrointestinal. As endorfinas estão, discretamente, localizadas em determinadas estruturas do SNC, enquanto as encefalinas e dinorfinas estão distribuídas mais difusamente. Os opioides inibem os neurônios encefálicos envolvidos na percepção da dor. De fato, os opioides peptídicos estão entre os compostos analgésicos mais potentes (alívio da dor) conhecidos, sendo usados, terapeuticamente, como analgésicos potentes. Eles exercem seu efeito analgésico ligando-se a receptores opioides específicos.

Substância P

A substância P é um peptídeo que consiste de 11 aminoácidos. Ela está presente em neurônios específicos no encéfalo, nos neurônios sensoriais primários e nos plexos de neurônios nas paredes do trato gastrointestinal. A parede do trato gastrointestinal é ricamente inervada por neurônios que formam vias ou plexos (Capítulo 32). Os plexos intrínsecos do trato gastrointestinal exercem controle primário sobre suas atividades motora e secretora. Esses neurônios entéricos contêm muitos dos neuropeptídeos, incluindo a substância P, encontrada no encéfalo e na medula. A substância P está envolvida na transmissão da dor e tem efeito potente no músculo liso.

A substância P é, provavelmente, o transmissor usado nas sinapses dos neurônios sensoriais (seus corpos celulares encontram-se no gânglio da raiz dorsal) com os neurônios intermediários, no corno dorsal da medula e, portanto, é exemplo de um peptídeo que atua como transmissor primário nas sinapses. As encefalinas diminuem a liberação de substância P, nessas sinapses, e, consequentemente, inibem a via da sensação de dor em sua primeira sinapse.

Neurotransmissores Gasosos

Esta é a mais nova categoria de neurotransmissores a ser definida, ampliando a definição comum de transmissão sináptica mais até do que os transmissores peptídicos. Os neurotransmissores gasosos não são armazenados nas vesículas sinápticas nem liberados por exocitose. Eles são extremamente difusíveis e, em termos simples, se difundem dos terminais sinápticos para as células vizinhas após sua síntese, que é desencadeada pela despolarização do terminal nervoso (o influxo de Ca^{++} ativa as enzimas sintéticas). Além disso, não existem mecanismos específicos de reaptação e eles, também, não passam por degradação enzimática. Assim, parece que sua ação é terminada por difusão ou ligação aos ânions superóxido ou diversas proteínas *scavenger**. O **óxido nítrico (NO)** e o **monóxido de carbono (CO)** constituem exemplos de neurotransmissores gasosos. O NO é o transmissor nas sinapses entre os neurônios motores inibidores do sistema nervoso entérico e do músculo liso gastrointestinal (Capítulo 32). Ele também atua como neurotransmissor no SNC. A enzima NO sintetase catalisa a produção de NO como produto da oxidação da arginina a citrulina. Essa enzima é estimulada pelo aumento do $[Ca^{++}]$ citosólico.

Além de atuar como neurotransmissor, o NO também atua como molécula celular de transdução de sinais, tanto nos neurônios quanto em outros tipos de células (como o músculo liso vascular, ver Capítulo 14). Um dos modos de atuação do NO, como molécula de transdução de sinais inclui a regulação pela **guanilil ciclase,** a enzima que produz **GMPc** a partir de **GTP.** O NO se liga ao grupo heme na guanilil ciclase solúvel, estimulando-a. A estimulação dessa enzima leva à elevação do cGMP na célula alvo. O cGMP pode, então, influenciar diversos processos celulares.

RECEPTORES DOS NEUROTRANSMISSORES

O grande número de neurotransmissores usados no sistema nervoso fornece a ele um sistema de comunicação específico e flexível. Essas características são ainda mais acentuadas pela variedade de receptores para cada neurotransmissor. Os receptores para determinado neurotransmissor eram, tradicionalmente, distinguidos, em termos primários, pelas diferenças farmacológicas de sua sensibilidade a agonistas e antagonistas específicos. Por exemplo, os receptores da acetilcolina foram divididos em **muscarínicos** e **nicotínicos,** dependendo da sua capacidade de se ligar a nicotina ou muscarina. De modo semelhante, os receptores de glutamato foram divididos em três grupos principais de acordo com sua sensibilidade aos agonistas NMDA, ácido caínico ou AMPA. Apesar de útil, essa classificação tem várias limitações: alguns receptores não são ativados por agonistas e não diferenciam todos os diversos subtipos para determinado transmissor. Nos últimos 15 anos, usaram-se abordagens de biologia molecular para identificar e determinar a sequência de genes dos receptores para os neurotransmissores conhecidos. Acredi-

*Nota do Revisor Científico: Carniceiras, destruidoras de material inútil.

ta-se que, agora, exista catálogo relativamente completo dos genes para esses receptores. Esse trabalho revelou que existe grande diversidade nos subtipos de receptores verdadeiros e em potencial que são, ou poderiam ser, usados pelo sistema nervoso. Além do mais, o conhecimento da sequência genética permitiu a compreensão do relacionamento entre as diversas proteínas receptoras e entre elas e outras proteínas importantes. Esse conhecimento, combinado com os resultados de estudos bioquímicos, cristalográficos e de outros tipos, levaram à compreensão ainda maior do funcionamento estrutural e funcional dos receptores de proteínas. Em particular, diversos receptores podem ser agrupados em famílias, com base na sequência genética, e os membros de cada família apresentam diversas características estruturais e funcionais em comum.

Os receptores de neurotransmissores são membros de dois grandes grupos, ou famílias, de proteínas: canais iônicos controlados por ligantes, conhecidos como receptores ionotrópicos, e receptores acoplados às proteínas G, conhecidos como receptores metabotrópicos (Fig. 6-12, *A* e *B*). Quase todos os neurotransmissores e neuropeptídeos têm, pelo menos, um receptor metabotrópico. Muitos dos neurotransmissores clássicos também têm, pelo menos, um receptor ionotrópico. Os receptores ionotrópicos são complexos proteicos com um local de ligação extracelular para o transmissor e formam canal iônico (poro) através da membrana celular. O receptor é composto por diversas subunidades proteicas, geralmente de três a cinco, e cada uma tem, tipicamente, uma série de domínios que atravessam a membrana, dos quais alguns contribuem para a parede do canal iônico. A ligação ao neurotransmissor altera (geralmente, aumenta) a probabilidade de o canal iônico estar aberto, resultando em eventos pós-sinápticos de início e decaimento rápidos, com a duração de alguns milissegundos. Os receptores ionotrópicos são responsáveis pelos PPSEs e PPSIs sinápticos, como descrito acima.

NO NÍVEL CELULAR

Os receptores ionotrópicos podem ser divididos em diversas superfamílias. Membros da superfamília de alça-cis têm subunidades peptídicas com um domínio extracelular contendo alça delimitada por resíduos de cisteína. Essa família inclui os receptores ionotrópicos para a acetilcolina, serotonina, GABA e glicina. Além da alça de cisteína que define a família, esses receptores apresentam as seguintes características em comum: são pentâmeros, com cada subunidade peptídica apresentando quatro domínios transmembrana; o neurotransmissor se liga ao domínio N-terminal e acredita-se que o segundo domínio transmembrana forme a parede do poro para íons.

Os receptores ionotrópicos do glutamato e do ATP formam duas outras superfamílias de receptores ionotrópicos; os detalhes de cada uma são dados mais adiante, nas seções correspondentes. Canais de potenciais receptores transitórios são importantes para a transdução da dor e da sensação térmica e formam outra família (Capítulo 7).

Os receptores metabotrópicos não são canais iônicos, mas são monômeros de proteínas com um sítio de ligação extracelular para determinado neurotransmissor e sítio intracelular para ligar uma proteína G. A ligação com o receptor leva à ativação da proteína G, que é a primeira etapa na cascata de transdução do sinal que altera a função de canal iônico na membrana pré-sináptica. Em contraste com os receptores ionotrópicos, os receptores metabotrópicos fazem a mediação de eventos pré-sinápticos de início lento e que podem persistir por centenas de milissegundos a minutos. Devido às várias cascatas bioquímicas que desencadeiam, eles têm grande potencial para causar alterações no neurônio apenas pela geração de potencial pós-sináptico.

Receptores de Acetilcolina

Os receptores de acetilcolina foram, a princípio, classificados farmacologicamente (sensíveis à nicotina ou à muscarina) em dois grupos. A classificação corresponde ao agrupamento baseado em estudos biológicos estruturais e moleculares. Os receptores nicotínicos são membros da família de receptores ionotrópicos de alça-cis, enquanto os receptores muscarínicos fazem parte da família de receptores metabotrópicos.

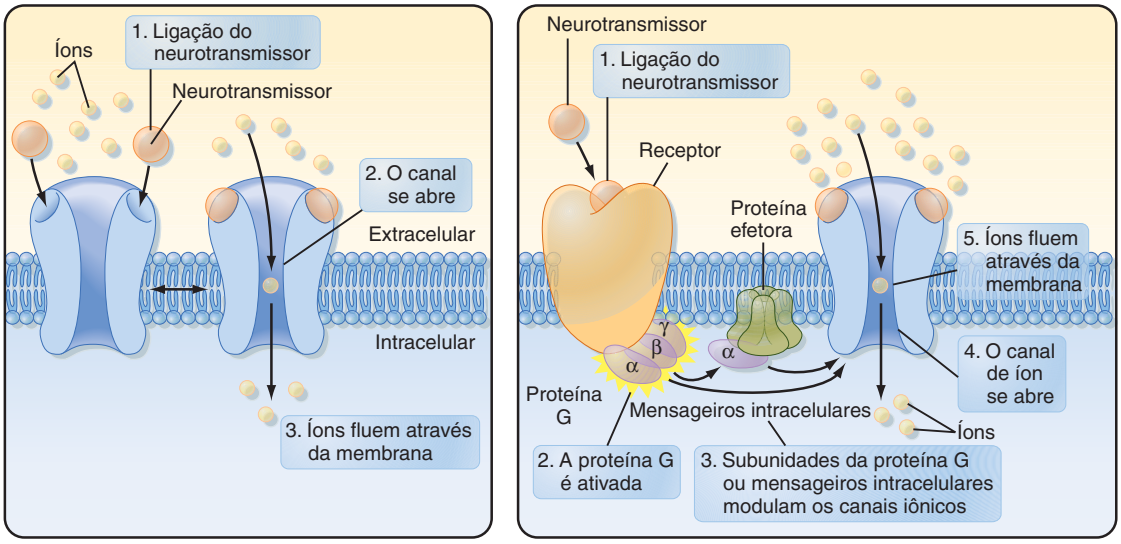
Os receptores nicotínicos são mediadores da transmissão sináptica na junção neuromuscular descrita acima; entretanto, têm canal catiônico relativamente não-seletivo e, assim, a ligação da acetilcolina produz PPSE. Sendo membros da família de alça-cis, os receptores nicotínicos são pentâmeros formados por série de subunidades chamadas α, β, γ, δ e ε, das quais algumas contêm diversos membros. Na junção neuromuscular, o canal é formado pelas subunidades 2α, β, δ e ε, enquanto no SNC a composição típica é 3α e 2β. Além disso, todos os receptores juncionais usam a subunidade α_1, enquanto os receptores de localização central usam uma das subunidades α entre α_2 e α_{10}. Como mencionado, as diferentes subunidades resultam em receptores com sensibilidade farmacológica, cinética de canal e seletividade diferentes.

Existem cinco subtipos de receptores muscarínicos de acetilcolina (M_1 a M_5). Todos são receptores metabotrópicos; entretanto, estão ligados a proteínas G diferentes e, assim, podem apresentar efeitos distintos nas células. Os receptores M_1, M_3 e M_5 estão ligados a proteínas G insensíveis à toxina *pertussis*, enquanto M_2 e M_4 estão ligados a proteínas G sensíveis à toxina *pertussis*. Cada conjunto de proteínas G está ligado a enzimas e vias de segundos mensageiros diferentes (reporte-se ao Capítulo 3 para ver detalhes dessas vias).

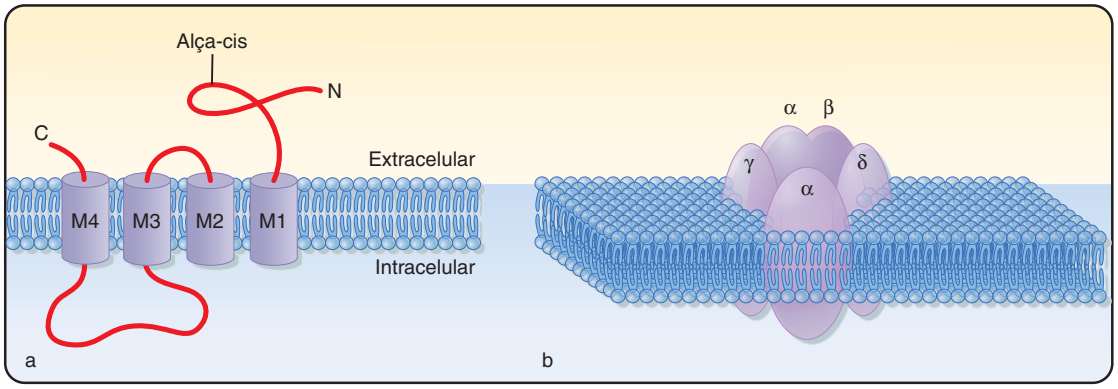
Receptores de Aminoácidos Inibidores: GABA e Glicina

Como notado acima, as sinapses inibidoras mais comuns no SNC usam glicina ou GABA como seu transmissor. Sinapses inibidoras, mediadas pela glicina, predominam na medula, enquanto sinapses GABAérgicas representam a maioria das sinapses inibidoras no encéfalo.

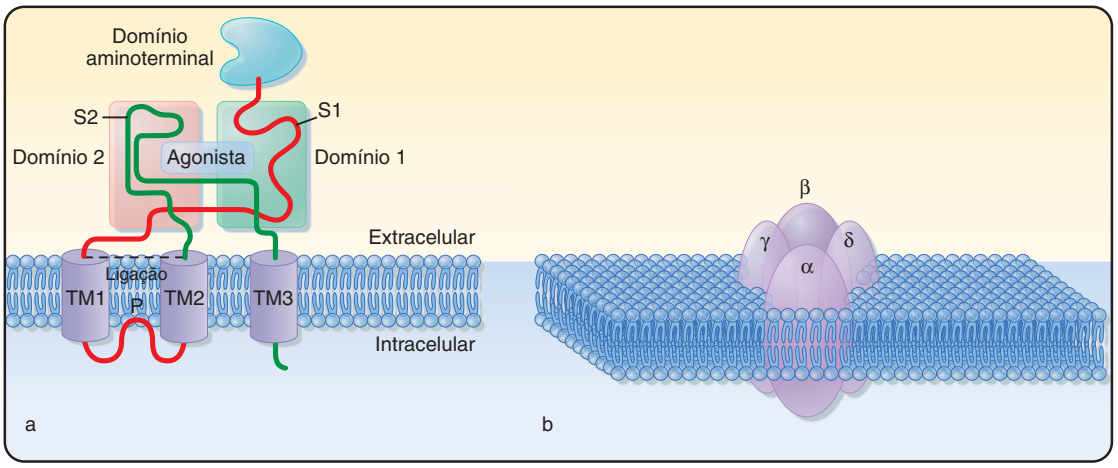
Glicina e GABA ($GABA_A$ e $GABA_C$) têm receptores inotrópicos que são membros da família de alça-cis e, assim, apresentam diversas características em comum, como já descrito. Além disso, cada um desses receptores tem um canal de Cl^- que se abre quando a porção receptora está ligada. Portanto, a probabilidade de abertura desses canais e o tempo médio em que um canal



A Canais iônicos controlados por ligante (ionotrópicos) B Receptores acoplados às proteínas G (metabotrópicos)



C Família de canais de alça-cis



D Canais de glutamato

● **Figura 6-12.** Receptores de neurotransmissores. A estrutura básica e mecanismo de ação são mostrados para os canais iônicos controlados por ligantes (receptores ionotrópicos) **(A)** e receptores acoplados às proteínas G **(B)**. A estrutura detalhada dos receptores ionotrópicos com alça-cis e para o glutamato é mostrada em **C** e **D,** respectivamente. Os receptores de alça-cis incluem os receptores ionotrópicos para o GABA, glicina, serotonina e acetilcolina. Note as diferentes topologias das subunidades individuais na membrana dessas duas classes de receptores: quatro domínios transmembrana para os receptores de alça-cis e três domínios transmembrana e uma alça que forma um poro nos receptores de glutamato. As alças de poros formam a parede interna do canal de glutamato, enquanto o domínio transmembrana 2 forma a parede interna dos receptores de alça-cis. (**A** e **B,** Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Neuroscience, 2nd ed. Sunderland, MA, Sinaver Associates, 2001.)

permanece aberto são controlados pela concentração do neurotransmissor para o qual o receptor é específico.

Os receptores de glicina são pentâmeros de subunidades α e β (proporção de 3:2) ou homômeros. O interessante é que a composição molecular parece estar relacionada à sua localização celular, com heterômeros de localização pós-sináptica e homômeros de localização intrassináptica. Parece que a subunidade β se liga a uma proteína estrutural intracelular chamada gefirina, que parece ajudar a localizar os receptores nos locais pós-sinápticos. A subunidade α contém o local de ligação da glicina e existem quatro genes que codificam subunidades α distintas (e variações das ligações de cada um). Cada variante resulta em receptor com condutância, cinética, afinidade por agonistas e antagonistas e locais de modulação distintos. O interessante é que cada variante se expressa de maneira diferente durante o desenvolvimento e em regiões diferentes do encéfalo.

O GABA tem dois receptores ionotrópicos distintos ($GABA_A$ e $GABA_C$), codificados por diferentes conjuntos de genes. Da mesma forma que os receptores de glicina, ambos controlam um canal de Cl^-. Os receptores $GABA_A$ são heterômeros, gerados a partir de sete classes de subunidades, das quais três contêm diversos membros. A configuração mais comum é α_1, β_2 e γ_2 na proporção 2:2:1, o que representa 80% dos receptores; entretanto, outros heterômeros são encontrados no encéfalo. Da mesma forma que a glicina, subunidades diferentes conferem propriedades distintas ao receptor. Por exemplo, os receptores $GABA_A$ são os alvos de duas principais classes de fármacos: benzodiazepínicos e barbitúricos. Os benzodiazepínicos são agentes antiansiedade e relaxantes, amplamente utilizados. Os barbitúricos são usados como sedativos e anticonvulsivantes. As duas classes de fármacos se ligam a sítios diferentes nas subunidades dos receptores $GABA_A$ e aumentam a abertura dos canais de Cl^- dos receptores em resposta ao GABA. As ações sedativas e anticonvulsivas dos benzodiazepínicos parecem ser mediadas por receptores com a subunidade α_1, enquanto os efeitos ansiolíticos refletem a ligação aos receptores com a subunidade α_2. Os receptores $GABA_C$ são estruturalmente semelhantes aos receptores $GABA_A$, mas apresentam perfil farmacológico distinto (p. ex., eles não são afetados pelos benzodiazepínicos) e são codificados por conjunto separado de genes (ρ_1, ρ_2 e ρ_3).

O receptor $GABA_B$ é receptor metabotrópico. A ligação do GABA a esse receptor ativa proteína heterotrimérica ligante de GTP (proteína G, ver Capítulo 3) que leva à ativação dos canais de K^+ e, consequentemente, à hiperpolarização da célula pós-sináptica, assim como à inibição dos canais de Ca^{++} (quando localizados no lado pré-sináptico), reduzindo a liberação do transmissor.

Receptores de Aminoácidos Excitatórios: Glutamato

O glutamato tem receptores ionotrópicos e metabotrópicos. Com base nas propriedades farmacológicas e composição da subunidade, vários subtipos distintos de receptores são reconhecidos: AMPA, cainato e NMDA. De maneira geral, existem 18 genes conhecidos que codificam as subunidades de glutamato para esses receptores. Entretanto, os genes são divididos em várias famílias (AMPA, cainato, NMDA e δ) que, essencialmente, correspondem aos subtipos farmacológicos do receptor. Cada receptor de glutamato é um tetrâmero. Assim, existe certa correspondência entre os genes e os tipos de receptor que são formados. Por exemplo, os receptores AMPA são formados por subunidades GluR1 a GluR4, os receptores cainato requerem subunidades KA1 ou KA2 e GluR5 a GluR7 e os receptores NMDA têm subunidades NR1 mais uma combinação de subunidades NR2 e NR3. Como mencionado para os outros receptores, as várias propriedades dos receptores variam conforme a composição das subunidades. Os receptores ionotrópicos de glutamato são excitatórios e contêm canal catiônico seletivo. Assim, todos os canais são permeáveis ao Na^+ e K^+, mas apenas pequena fração permite a passagem de Ca^{++}.

Os receptores AMPA e cainato comportam-se como clássicos canais controlados por ligantes, como discutido acima: quando o glutamato se liga ao receptor, o canal se abre e permite o fluxo de corrente, gerando um PPSE. Os canais NMDA são diferentes. Primeiro, sua abertura requer a ligação de glutamato e de glicina. Em segundo lugar, eles apresentam sensibilidade à voltagem, resultante do bloqueio do canal pelo Mg^{++}. Ou seja, no potencial de repouso (ou mais negativo) da membrana, um íon de Mg^{++} bloqueia a entrada do canal de forma que, mesmo com a ligação de glutamato e glicina, não ocorre fluxo de corrente pelo canal. Entretanto, se a célula for despolarizada (experimentalmente, pela introdução de corrente por eletródio de registro, ou por outros PPSEs), o bloqueio pelo Mg^{++} é retirado e a corrente pode fluir pelo canal. A permeabilidade ao Ca^{++}, que pode desempenhar o papel de segundo mensageiro, é outra característica interessante dos canais NMDA. A combinação de sensibilidade à voltagem e permeabilidade ao Ca^{++} dos canais NMDA originou hipóteses a respeito de seu papel em funções relacionadas com o aprendizado e a memória (Capítulo 10).

Identificaram-se oito genes que codificam os receptores metabotrópicos de glutamato, que foram classificados em três grupos. Os receptores do grupo I são pós-sinápticos, enquanto os grupos II e III são pré-sinápticos. Esses receptores geram PPSEs lentos e, provavelmente com a mesma importância, desencadeiam cascatas de segundos mensageiros (Capítulo 3).

Receptores de Purina (ATP)

Existem duas famílias de receptores de purinas: uma família ionotrópica (P2X) e uma metabotrópica (P2Y). Identificaram-se sete subunidades P2X que formam os canais, e elas representam sua própria superfamília de canais controlados por ligantes. Cada subunidade tem apenas dois domínios transmembrana; a alça entre esses dois domínios fica localizada no espaço extracelular e contém o sítio de ligação de ATP. Os receptores são heterotrímeros, homotrímeros ou hexâmeros. De maneira geral, esses receptores formam um canal catiônico permeável ao Na^+, K^+ e Ca^{++}. A distribuição das subunidades no encéfalo varia significativamente, com algumas subunidades apresentando distribuição disseminada (PSX_2), enquanto outras são bastante limitadas (a subunidade $P2X_3$ está presente nas células envolvidas com as vias relacionadas à dor).

Os receptores metabotrópicos de purina são codificados por 10 genes, mas apenas seis são expressos no SNC humano. Eles apresentam as características típicas dos receptores acoplados às proteínas G, ativando cor-

rentes de K^+ e modulando as correntes NMDA e de Ca^{++} controladas pela voltagem. Apesar dos receptores P2X e P2Y estarem presentes nos neurônios, eles predominam nos astrócitos.

Finalmente, além dos receptores P2X e P2Y, que respondem ao ATP, existem receptores de adenosina que respondem à adenosina liberada após a degradação enzimática do ATP. Eles são receptores pré-sinápticos e inibem a transmissão sináptica por meio da inibição do influxo de Ca^{++}.

Receptores de Aminas Biogênicas: Serotonina, Dopamina, Noradrenalina, Adrenalina e Histamina

Com exceção de uma classe de receptores de serotonina (5-HT_3), que faz parte da família inotrópica de alças cis, os receptores para as diversas aminas biogênicas são todos do tipo metabotrópico. Portanto, eles tendem a agir em escalas de tempo relativamente longas ao gerar potenciais sinápticos lentos e desencadearem cascatas de segundos mensageiros. Agonistas e bloqueadores de muitos desses receptores são ferramentas clínicas importantes no tratamento de vários distúrbios neurológicos e psiquiátricos. O papel dos diversos receptores de dopamina nos distúrbios dos gânglios da base é abordado nos sistemas motores (Capítulo 9).

Receptores de Neuropeptídeos

Como ocorre no caso das aminas biogênicas, os receptores para os diversos peptídeos são, essencialmente, do tipo metabotrópico acoplados às proteínas G que intermedeiam os efeitos por meio de cascata de segundos mensageiros. Deve-se mencionar, novamente, que os estudos têm demonstrado, de modo consistente, falta de correlação entre a localização dos terminais contendo determinado peptídeo e seus receptores. Portanto, esses receptores são, geralmente, ativados por neurotransmissores que se difundiram pelo espaço extracelular e não pelas sinapses. Isso significa que eles são expostos a concentrações menores do agonista e, de fato, são mais sensíveis a seus agonistas.

Receptores de Neurotransmissores Gasosos

Ao contrário dos outros neurotransmissores discutidos, o NO e CO não se ligam a receptores. O modo pela qual eles afetam a atividade celular é ativando as enzimas envolvidas nas cascatas de segundos mensageiros, como a guanilil ciclase. Além disso, demonstrou-se que o NO modifica a atividade de outras proteínas, como os receptores NMDA e a bomba Na^+,K^+-ATPase, por sua nitrosação.

CONCEITOS-CHAVE

1. Tanto as sinapses elétricas quanto as químicas são meios importantes de comunicação celular no sistema nervoso dos mamíferos.
2. As sinapses elétricas conectam, diretamente, o citosol de dois neurônios e permitem o fluxo rápido de corrente bidirecional entre eles. Elas atuam como filtros de passe-baixo.
3. As junções comunicantes (*gap*) são os correlatos morfológicos das sinapses elétricas. Elas contêm canais formados por hemicanais chamados conéxons que, por sua vez, são formados por proteínas chamadas conexinas.
4. A transmissão padrão das sinapses químicas envolve a liberação do transmissor pelo terminal pré-sináptico, sua difusão através da fenda sináptica e ligação aos receptores na membrana sináptica oposta.
5. A entrada de cálcio no terminal pré-sináptico desencadeia a liberação do neurotransmissor. A liberação do neurotransmissor é feita na forma de *quanta*, como demonstrado inicialmente pelo registro dos mPPMs na junção neuromuscular da rã.
6. O transmissor é acondicionado nas vesículas sinápticas no terminal pré-sináptico. As vesículas sinápticas são os *quanta*. Ou seja, a liberação do transmissor de uma vesícula causa o mPPM na junção neuromuscular ou o mPPS, o seu equivalente em sinapse central.
7. Muitas proteínas estão envolvidas na preparação, ancoramento e fusão das vesículas sinápticas. A sinaptotagmina é o sensor de Ca^{++} para desencadear a fusão da vesícula.
8. As sinapses excitatórias e inibidoras aumentam ou diminuem, respectivamente, a probabilidade de que ocorrerá potencial de ação no neurônio pós-sináptico.
9. O potencial de inversão é o que apresenta a inversão no sentido do fluxo de corrente por canal controlado por ligante. As sinapses excitatórias geram potenciais despolarizantes (PPSEs), com potenciais de inversão positivos para o limiar que, frequentemente, resulta da abertura de canais de cátions não seletivos.
10. As sinapses inibidoras geram PPSIs que têm potenciais de inversão mais negativos do que o limiar, mas não necessariamente negativos em relação ao potencial de membrana. As sinapses inibidoras diminuem a probabilidade de desenvolvimento de potencial de ação por dois mecanismos: hiperpolarização da membrana ou redução da resistência do neurônio ao influxo, causando desvio das correntes sinápticas.
11. A eficácia de transmissão sináptica depende do momento e da frequência dos potenciais de ação no neurônio pré-sináptico. Facilitação, potenciação pós-tetânica e potenciação a longo prazo são exemplos de aumento da eficácia da transmissão sináptica em resposta a estimulações prévias da sinapse. A depressão a longo prazo é exemplo de eficácia reduzida, resultante da ativação prévia da sinapse.
12. O sistema nervoso usa centenas de neurotransmissores. Eles podem ser subdivididos em algumas classes funcionais: transmissores de moléculas pequenas (acetilcolina, aminoácidos, aminas biogênicas e purinas), peptídeos e gases (CO, NO). A ação do neurotransmissor depende de seus receptores pós-sinápticos. A maioria dos transmissores não gasosos tem receptores ionotrópicos e metabotrópicos.

13. Os transmissores de moléculas pequenas apresentam atuação localizada, principalmente em uma só sinapse, e a duração de sua ação é limitada pela recaptação e degradação enzimáticas. Os peptídeos podem se difundir de seu local de liberação pré-sináptica, apresentando o potencial para afetar todas as células em região localizada. Os transmissores gasosos se difundem, livremente, a partir do local de liberação.
14. Os receptores ionotrópicos apresentam canal iônico cujo estado (aberto *versus* fechado) é controlado pela ligação do neurotransmissor ao receptor. Os receptores metabotrópicos ativam segundos mensageiros quando se ligam ao neurotransmissor.
15. Diversas sinapses podem liberar vários tipos de transmissores e o tipo liberado depende do padrão de atividade do terminal. Os transmissores, liberados em conjunto, funcionam de forma independente, sinérgica ou antagonística.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 7

Sistema Somatossensorial

O sistema somatossensorial leva informações ao sistema nervoso central (SNC) sobre o estado do corpo e de seu contato com o mundo. Isso é feito por meio de diversos receptores sensoriais que fazem a transdução de energias mecânicas (pressão, alongamento e vibrações) e térmicas em sinais elétricos. Esses sinais elétricos, chamados potenciais geradores, ocorrem nas extremidades distais dos axônios dos neurônios somatossensoriais de primeira ordem e desencadeiam salvas de potenciais de ação que refletem as informações sobre as características do estímulo. O corpo celular desses neurônios fica localizado na raiz dorsal (Fig. 7-1, *A*; ver também Fig. 4-8) e nos gânglios dos nervos cranianos.

Cada célula ganglionar dá origem a um axônio que, após curta distância, se divide em processos periférico e central. Os processos periféricos das células ganglionares coalescem para formar os nervos periféricos. Um nervo puramente sensorial terá, apenas, axônios provenientes de gânglios sensoriais; entretanto, nervos mistos, que inervam os músculos, contêm fibras aferentes (sensoriais) e eferentes (motoras). No órgão alvo, os processos periféricos do axônio aferente se dividem repetidamente, com cada ramo terminando em um receptor sensorial. Na maioria dos casos, a própria terminação nervosa livre forma um receptor funcional, mas em outros casos, o terminal nervoso é encapsulado por células acessórias e a estrutura, como um todo (axônio terminal mais células acessórias), forma o receptor.

O processo central do axônio entra na medula pela raiz dorsal, ou, no tronco cerebral, por um nervo craniano. Em geral, o processo central dá origem a diversos ramos que podem fazer sinapse com diversos tipos celulares, incluindo os neurônios de segunda ordem das vias somatossensoriais. A localização terminal desses ramos centrais varia de acordo com o tipo de informação que é transmitida. Alguns terminam no nível do segmento de entrada ou próximo a ele, enquanto outros se projetam para os núcleos do tronco cerebral.

Os neurônios de segunda ordem que fazem parte da via de percepção da informação somatossensorial se projetam para núcleos talâmicos específicos, onde se encontram os neurônios de terceira ordem. Por sua vez, esses neurônios se projetam para o córtex somatossensorial primário (S-I). No córtex, a informação somatossensorial é processada no S-I e em inúmeras áreas corticais de ordem maior. A informação somatossensorial também é transmitida para o cerebelo, por outros neurônios de segunda ordem, para que seja utilizada na coordenação motora.

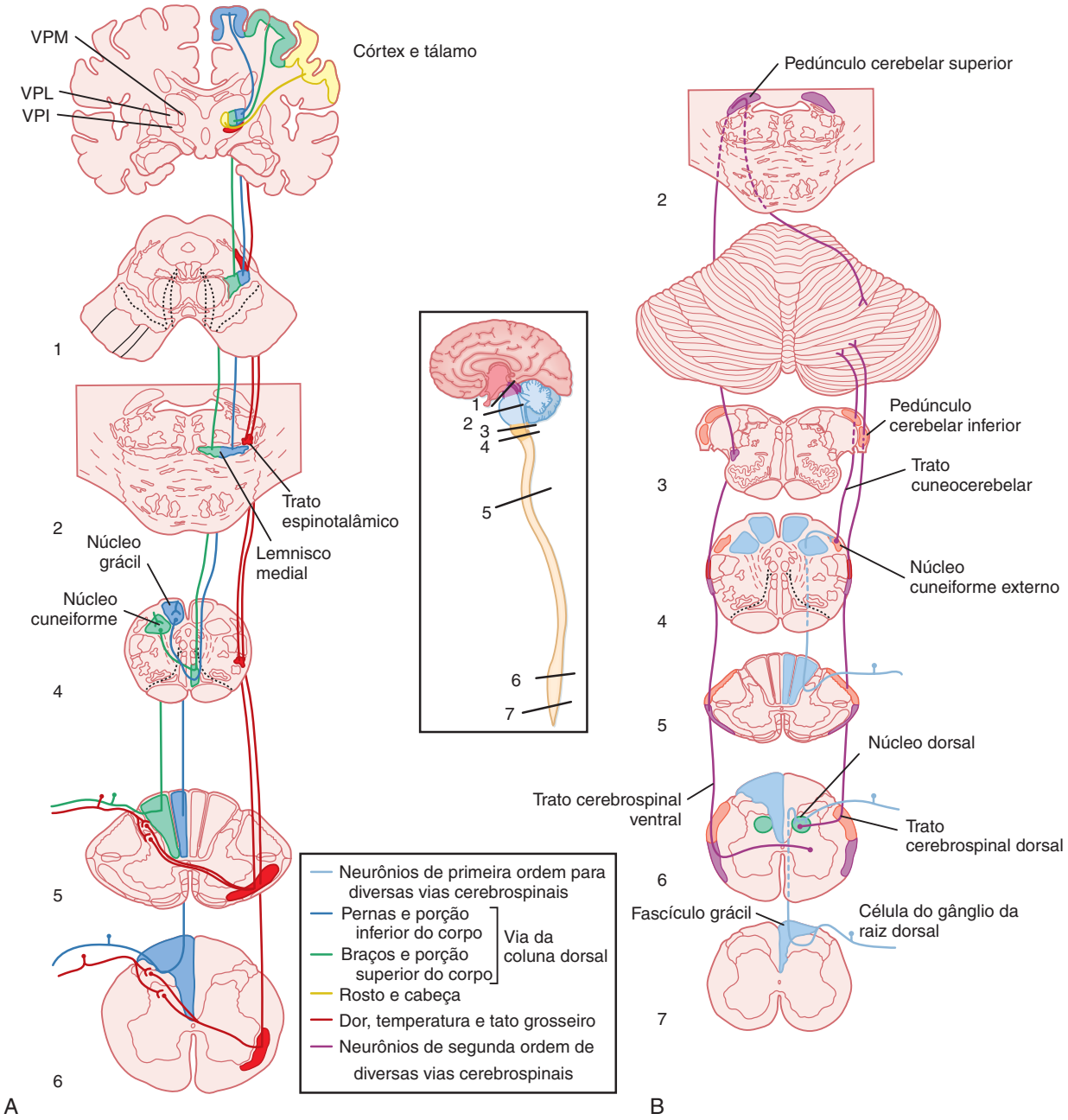
A organização do sistema somatossensorial é bem distinta da organização dos outros sentidos, o que representa implicações experimentais e clínicas. Em particular, os receptores de outros sistemas sensoriais estão localizados em um só órgão, onde estão presentes em altas concentrações (p. ex., o olho, no caso do sistema visual). Em contrapartida, os receptores somatossensoriais são distribuídos ao longo do corpo (e da cabeça).

Além disso, os outros sentidos transmitem sua informação para o cérebro por meio de um feixe nervoso único (ou, em um caso, por dois ou três nervos), enquanto a informação somatossensorial entra no sistema nervoso central por meio das raízes nervosas dorsais e dos nervos cranianos (primariamente, o nervo trigêmeo).

SUBDIVISÕES DO SISTEMA SOMATOSSENSORIAL

Com base na distribuição de seus receptores, o sistema somatossensorial recebe três grandes categorias de informações. Sua divisão **exteroceptiva** é responsável pela informação sobre o contato da pele com objetos do mundo exterior e diversos receptores mecanoceptivos, nociceptivos (dor) e térmicos são usados para essa finalidade. A compreensão dessa divisão será o principal foco deste capítulo. O componente **proprioceptivo** fornece informações sobre a posição e o movimento do corpo e de partes do corpo e se baseia, primariamente, nos receptores encontrados nas articulações, nos músculos e nos tendões. Como esses receptores iniciam vias que, em parte, estão intimamente envolvidas no controle dos movimentos, eles são abordados no Capítulo 9; todavia, as vias centrais ascendentes que se originam deles e que são a base das funções proprioceptivas conscientes e inconscientes são abordadas no final deste capítulo. Finalmente, a divisão **enteroceptiva** tem receptores que monitoram o estado interno do corpo e inclui mecanorreceptores que detectam distensões no intestino ou a bexiga cheia.

As vias somatossensoriais também podem ser classificadas pelo tipo de informação que transportam. São reconhecidas duas grandes categorias e cada uma inclui diversas modalidades somatossensoriais. A sensação de **toque fino** inclui o toque leve, pressão, vibração, tremores (vibração de baixa frequência) e alongamento ou tensão. O segundo grupo principal de sensações inclui **dor e temperatura.** Submodalidades do segundo grupo incluem sensações nociceptivas e inócuas de frio e calor e dores mecânicas e químicas. A coceira também está relacionada com a dor e parece ser carregada por determinadas fibras associadas ao sistema de dor.



● **Figura 7-1.** Vias somatossensoriais ascendentes. **A,** São mostrados os neurônios de primeira, segunda e terceira ordens para as duas principais vias que transmitem a informação do corpo para o córtex cerebral: as vias da coluna dorsal-lemnisco medial e espinotalâmica. Note que, em ambos os casos, o axônio do neurônio de segunda ordem cruza a linha média, de forma que a informação sensorial de um lado do corpo é transmitida para o lado oposto do cérebro, mas o nível, no neuroeixo, em que isso ocorre difere conforme a via envolvida. Vias centrais, homólogas para a cabeça, originam-se no núcleo do trigêmeo, conforme descrito no texto, mas, por clareza, elas não são ilustradas. **B,** Principais vias espinocerebelares que transportam a informação tátil e proprioceptiva das porções superior e inferior do corpo para o cerebelo. Aqui, também, as vias da cabeça se originam no núcleo do trigêmeo, mas, para manter a clareza, não são representadas. Vista sagital média do sistema nervoso mostra os níveis das seções transversais da medula e tronco encefálico nos painéis **A** e **B.**

As fibras aferentes que levam essas modalidades sensoriais ao SNC são de tamanhos diferentes, o que tem uma grande importância experimental. Lembre-se de que o potencial de ação composto registrado em nervo periférico (Capítulo 5, Fig. 5-13 e Tabela 5-1) consiste em série de picos, implicando que os diâmetros dos axônios de um nervo estão agrupados e não uniformemente distribuídos. A informação sobre a sensação tátil é transportada, primariamente, por fibras grossas mielinizadas das classes Aα e Aβ, enquanto a informação sobre dor e temperatura é transportada por fibras de menor diâmetro, com pouca mielina (Aδ) e fibras não mielinizadas (C). É possível bloquear ou estimular, seletivamente, uma classe de axônios de ca-

NA CLÍNICA

As funções sensoriais de diversos receptores sensoriais cutâneos foram estudadas em seres humanos usando-se a técnica conhecida como **microneurografia,** na qual um fino microeletródio de metal é inserido em tronco nervoso, no braço ou na perna, para registrar os potenciais de ação de axônios sensoriais individuais. Quando se pode registrar o potencial de ação de um só neurônio sensorial, o campo receptivo da fibra é mapeado. A maioria dos diferentes tipos de receptores sensoriais, estudados em animais, também foi encontrada nos seres humanos usando-se essa mesma técnica.

Depois que o campo receptivo de um axônio sensorial foi caracterizado, o eletródio pode ser usado para estimular o mesmo axônio sensorial. Nessas experiências pede-se ao indivíduo que localize o campo receptivo do axônio sensorial, o que é idêntico ao campo mapeado.

libre determinado, permitindo, assim, o estudo das diferentes modalidades, isoladamente.

Inervação da Pele

Baixo Limiar Mecanossensorial

A pele é órgão sensorial importante e, por isso, é ricamente inervada com diversos tipos de fibras aferentes. Inicialmente, abordaremos os tipos aferentes relacionados com as sensações de tato fino ou discriminativo. Essas fibras aferentes estão relacionadas com os mecanorreceptores de baixo limiar. A inervação dos nociceptores e termoceptores é abordada em outra seção deste capítulo.

Para estudar a resposta dos receptores táteis, usa-se haste ou arame de pequeno diâmetro para pressionar regiões localizadas da pele. Com essa técnica, pode-se observar dois tipos de resposta ao registrar as fibras sensoriais aferentes: respostas de adaptação rápida (AR) e de adaptação lenta (AL) (Fig. 7-2), presentes em proporções iguais. Fibras AR apresentam salvas curtas de potenciais de ação, quando o bastão é inicialmente pressionado contra a pele, mas depois elas param de disparar, apesar da continuação do estímulo. Elas também podem apresentar essa salva quando o bastão é retirado (*i. e.*, quando o bastão é removido). Unidades AL começam a disparar potenciais de ação (ou aumentam sua frequência) no início do estímulo e continuam a disparar até que o estímulo seja descontinuado (Fig. 7-2).

Tanto as fibras AR quanto as AL podem ser subdivididas com base em outros aspectos de seu campo receptivo, quando o **campo receptivo** é definido como a região da pele na qual se podem evocar respostas (*i. e.*, alteração da frequência de disparo do axônio aferente). As unidades do tipo I têm pequenos campos receptivos com limites bem definidos. Especialmente na pele glabra (*i. e.*, pele sem pelo, como nas palmas das mãos e solas dos pés), os campos receptivos têm forma circular ou oval e neles existe sensibilidade relativamente uniforme e elevada aos estímulos, que se reduz consideravelmente em sua periferia (Fig. 7-3). Nas unidades do tipo I, especialmente as unidades de AL1, a resposta é melhor nas bordas. Ou seja, a resposta desencadeada neles quando a borda do estímulo atravessa seu campo receptivo é maior do que quando todo o campo receptivo é comprimido pelo estímulo.

As unidades do tipo 2 possuem campos receptivos mais amplos, com bordas pouco definidas e apenas um ponto de sensibilidade, máxima, a partir do qual ocorre redução gradual de sensibilidade, associada à distância (Fig. 7-3). Para efeito de comparação, o campo receptivo das unidades do tipo 1 cobre, aproximadamente, quatro sulcos papilares nas pontas dos dedos, enquanto as unidades do tipo 2 têm um campo receptivo que cobre a maior parte ou todo o dedo.

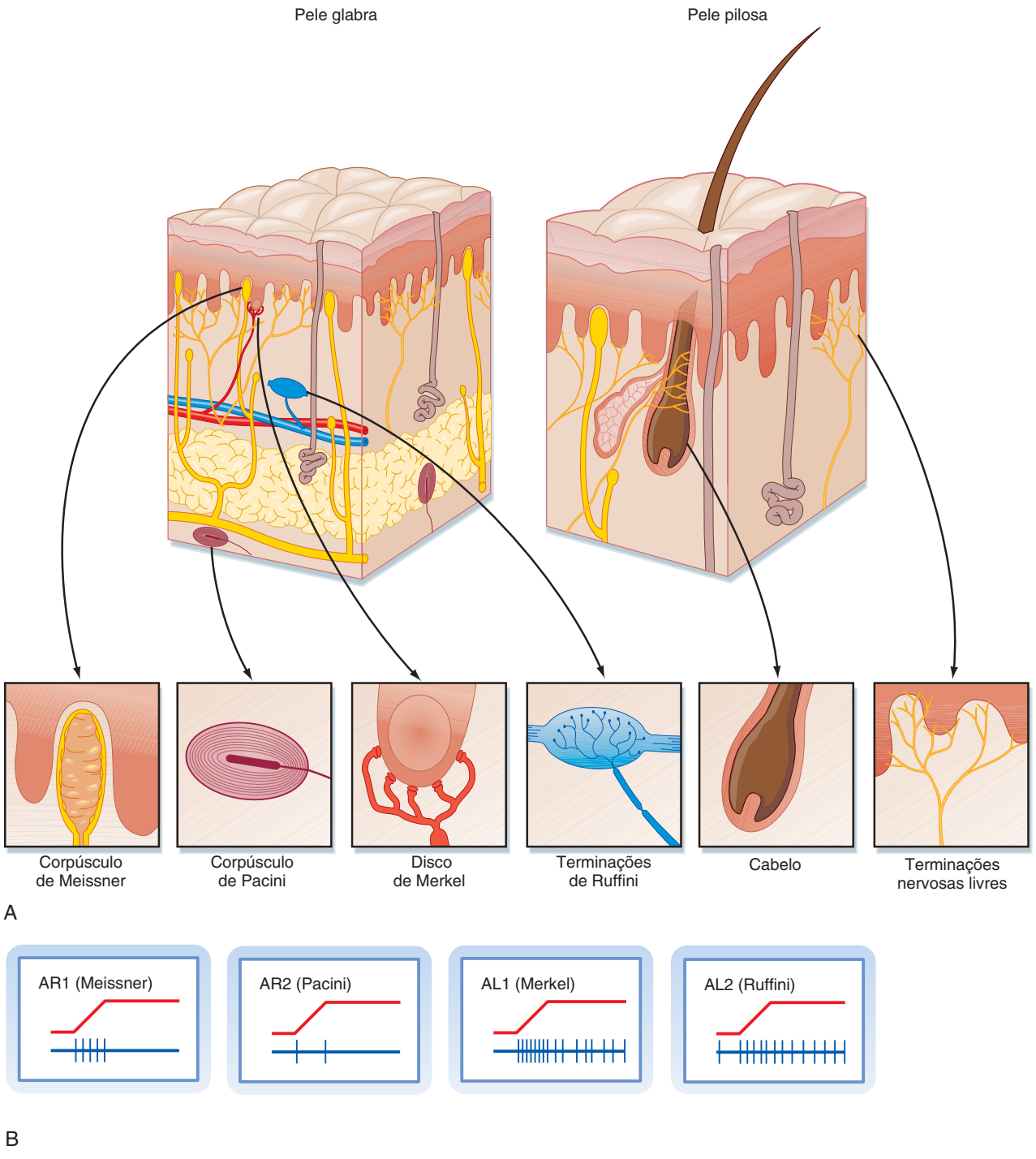
Propriedades dos Campos Receptivos

Portanto, quatro classes principais de aferentes mecanossensíveis de baixo limiar foram identificadas fisiologicamente (AR1, AR2, AL1 e AL2). Perifericamente, esses axônios podem ser concluídos como terminações nervosas livres ou em uma cápsula composta de células de sustentação.

Na pele glabra, as quatro classes aferentes foram associadas a quatro tipos específicos de cápsulas receptoras, identificadas histologicamente, cujas localizações e estrutura física ajudam a explicar as propriedades de disparo desses aferentes sensoriais. Os aferentes AR1 terminam nos **corpúsculos de Meissner,** enquanto os aferentes AL1 terminam nos **discos de Merkel.** Nos dois casos, a cápsula está em localização relativamente superficial, na base da epiderme (Merkel) ou logo abaixo da epiderme (Meissner) (Fig. 7-2). Essas cápsulas são pequenas e orientadas para detectar estímulos de pressão na superfície da pele acima deles, permitindo que o campo perceptivo dos aferentes AL1 e AR1 sejam pequenos. Na pele glabra, os aferentes AL2 acabam nas **terminações de Ruffini** e os aferentes AR2 terminam nos **corpúsculos de Pacini.** Esses dois receptores estão localizados profundamente na derme e tecido conjuntivo e, consequentemente, só são sensíveis aos estímulos aplicados em território muito mais amplo. As cápsulas de Pacini e Meissner filtram estímulos que mudam lentamente ou são constantes, tornando esses aferentes seletivamente sensíveis a estímulos que variam.

Na pele pilosa, a relação entre os receptores e as classes de aferentes é semelhante ao da pele glabra. As fibras AL1 e AL2 se conectam aos corpúsculos de Merkel e Ruffini da mesma maneira que na pele glabra. Os **corpúsculos** de Pacini são também responsáveis pelas propriedades dos aferentes AR2; entretanto, eles não são encontrados na pele que contém cabelo, mas estão localizados profundamente nos tecidos que cercam os músculos e vasos sanguíneos. Não existe análogo exato aos aferentes AR1. Mas existem **unidades pilosas** que são aferentes e cujas terminações livres envolvem os folículos pilosos (Fig. 7-2). Cada uma dessas unidades capilares se conecta com, aproximadamente, 20 fios de cabelo para produzir grande campo receptivo oval ou de formato irregular. Essas unidades são extremamente sensíveis ao movimento de um fio de cabelo. Existem, também, **unidades de campo** que respondem ao toque na pele, mas, ao contrário das unidades AR1, elas têm campos receptivos grandes.

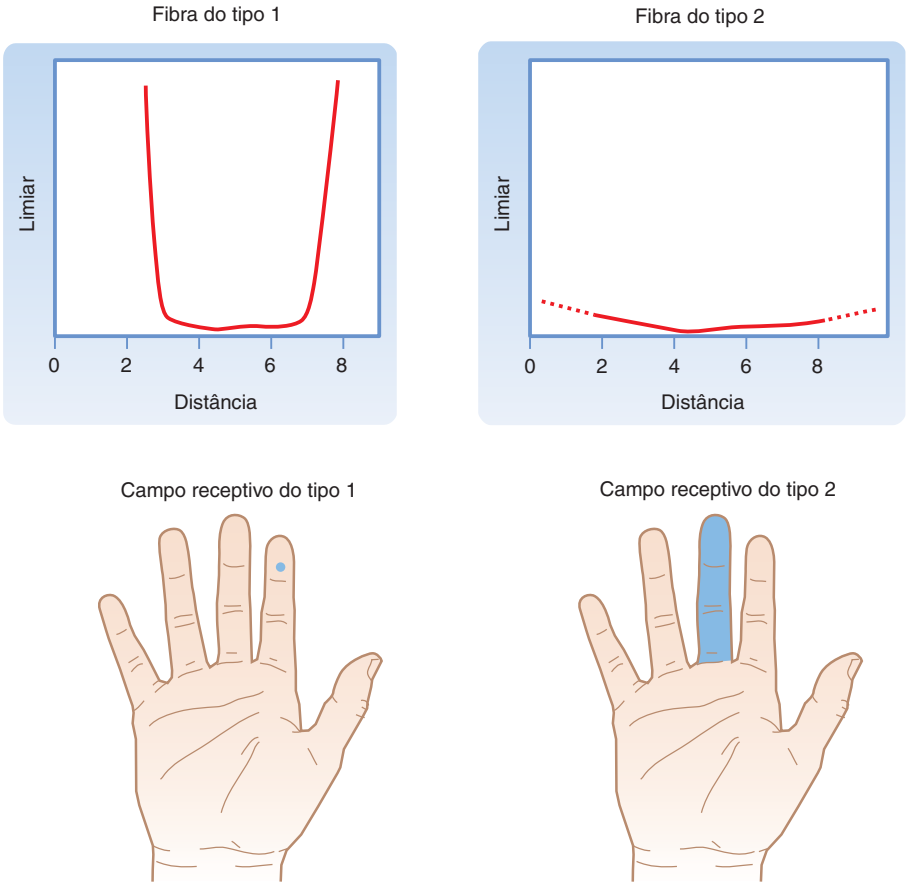
Diversas questões psicofísicas de codificações e neurais podem ser relacionadas com as propriedades dos



● **Figura 7-2.** Mecanorreceptores cutâneos e padrões de resposta associados às fibras aferentes. **A,** Representação esquemática da pele glabra (sem pelo) e com pelo, mostrando a disposição dos principais mecanorreceptores. **B,** Padrões de disparo das diversas fibras aferentes mecanossensíveis cutâneas que inervam os diversos receptores encapsulados da pele. (Os traçados de **B** são baseados nos dados de Johansson RS, Vallbo AB: Trends Neurosci 6:27, 1983.)

campos receptivos e à sensibilidade das diversas categorias de fibras aferentes. Por exemplo, o limiar de recepção dos estímulos táteis se deve à sensibilidade dos receptores periféricos ou a processos centrais? De fato, usando-se a microneurografia, é possível mostrar que pulso único em fibra aferente AR1 do dedo pode ser registrada, indicando que os receptores limitam a sensibilidade; entretanto, nas outras regiões da pele, a percepção depende mais de fatores centrais, como atenção.

A acuidade espacial ou discriminação entre dois pontos, é medida comportamental e clínica importante. O médico aplica dois objetos de ponta fina, simultaneamente, na pele de um paciente. Geralmente, o paciente percebe os dois pontos como dois estímulos distintos desde que a distância entre eles seja maior do que o limiar de distância, que varia com a região do corpo. A melhor discriminação (o menor limiar de distância) encontra-se nas pontas dos dedos. As unidades do tipo



● **Figura 7-3.** Características do campo receptivo para fibras aferentes sensoriais dos tipos 1 e 2. Os gráficos superiores mostram o nível limiar de força necessário para evocar resposta em função da distância através do campo receptivo. O tamanho do campo receptivo é mostrado no esquema da mão abaixo de cada gráfico. (Dados de Johansson RS, Vallbo ÅB: Trends Neurosci 6:27, 1983.)

1 são responsáveis pela acuidade espacial, o que não deve nos surpreender devido ao menor tamanho de seus campos receptivos em comparação com as unidades do tipo 2; além disso, o limiar de distância de uma região da pele está mais relacionado com sua densidade de unidades do tipo 1, pois essas unidades têm campos receptivos de tamanhos semelhantes na pele glabra, mas sua densidade diminui das pontas dos dedos para as palmas das mãos e daí para o antebraço, e essa redução se correlaciona com o aumento do limiar de distância. Note que essa variação na densidade de inervação também se equipara à sensibilidade aos estímulos cutâneos em cada região da pele.

A relação entre as frequências de disparo, nas diferentes classes de fibras aferentes, e a qualidade do estímulo percebido é outro ponto importante que foi estudado com técnicas microneurográficas. Quando uma fibra AL é estimulada com breves pulsos de corrente, de forma que cada pulso desencadeie potencial de ação, têm-se sensação de pressão constante na área do campo receptivo da referida fibra. À medida que a frequência do pulso aumenta, o paciente percebe aumento da pressão. Portanto, a frequência de disparo das fibras AL codifica a força do estímulo tátil. Outro exemplo se relaciona com o estímulo repetitivo das fibras AR que, inicialmente, causa sensação de golpes leves e, conforme a frequência do estímulo é aumentada, a sensação muda para vibração. O interessante é que em nenhum dos dois casos o estímulo muda seu caráter qualitativo, por exemplo, para uma sensação de dor enquanto o estímulo ativar apenas determinada classe de fibras. Essa é evidência de que a dor é modalidade distinta, que usa conjunto de fibras diferentes das usadas pelos mecanorreceptores de baixo limiar.

Esses achados ilustram um princípio importante dos sistemas sensoriais chamado de **linha rotulada.** Imagina-se que a qualidade (*i. e.*, a modalidade) de determinada sensação resulte do fato de que ela é comunicada ao SNC por um conjunto específico de fibras aferentes com um conjunto distinto de alvos no sistema nervoso. Consequentemente, as alterações na atividade dessas fibras aferentes só mudam os aspectos quantitativos da sensação. Como veremos mais detalhadamente adiante, as diversas modalidades somatossensoriais (*i. e.*, informação originária de mecanorreceptores AR e AL, proprioceptores e nociceptores) parecem usar populações relativamente separadas de células dedicadas, mesmo em níveis relativamente altos do SNC, como o tálamo e o córtex somatossensorial primário.

Inervação do Corpo

Os axônios do sistema nervoso periférico (SNP) entram ou saem do SNC pelas **raízes nervosas** (ou dos nervos cranianos). A raiz dorsal de um lado de determinado segmento espinal é composta, inteiramente, pelos processos centrais das células do gânglio da raiz dorsal. A raiz ventral é formada, principalmente, pelos axônios motores, incluindo os axônios motores α, axônios motores γ (Capítulo 9) e, em determinados segmentos, axônios pré-ganglionares autonômicos (Capítulo 11).

O padrão de inervação é determinado durante o desenvolvimento embrionário. Nos adultos, um determinado gânglio da raiz dorsal supre a região anatômica

determinada, chamada **dermátomo.** Muitos dermátomos são distorcidos durante o desenvolvimento, especialmente devido à rotação das extremidades superiores e inferiores, mas também porque os seres humanos mantêm a posição ereta. Entretanto, a sequência dos dermátomos pode ser compreendida se representada no corpo de pessoa de quadripeta (Fig. 7-4).

Apesar de o dermátomo receber sua maior inervação do segmento correspondente da medula, ramos colaterais de segmentos espinais adjacentes também suprem o dermátomo. Portanto, a transecção de raiz dorsal única causa pouca perda sensorial no dermátomo correspondente. A anestesia de qualquer dermátomo requer a interrupção de várias raízes dorsais adjacentes.

Nas raízes dorsais, as fibras não são distribuídas ao acaso. As fibras aferentes primárias mielinizadas de grande diâmetro apresentam posicionamento medial na raiz dorsal, enquanto as fibras finas mielinizadas e não mielinizadas apresentam um posicionamento mais lateral. As fibras aferentes mielinizadas maiores, mediais, entram pelo corno dorsal da medula, onde se bifurcam, formando ramos nas direções rostral e caudal. Esses ramos emitem colaterais que terminam em diversos segmentos vizinhos. O ramo rostral também ascende para o bulbo, como parte da via da **coluna dorsal-lemnisco medial.** Os ramos axônicos que terminam localmente na substância cinzenta da medula transmitem informações sensoriais aos neurônios do corno dorsal e também fornecem o ramo aferente de vias reflexas (Capítulo 9).

Inervação da Face

A disposição das fibras aferentes primárias que inervam a face é comparável à das fibras que inervam o corpo, sendo feita primariamente pelas fibras do **nervo trigêmeo.** Os processos periféricos dos neurônios do gânglio do trigêmeo passam pelas divisões oftálmica, maxilar e mandibular do nervo para inervar regiões da face semelhantes a dermátomos. Essas fibras transpor-

NA CLÍNICA

O **herpes-zoster** é um distúrbio comum que ilustra a organização em dermátomos das raízes dorsais. Ele resulta da reativação do vírus herpes-zoster, que tipicamente causa catapora na infecção inicial. Durante a infecção inicial, o vírus infecta as células do gânglio da raiz dorsal, onde pode permanecer latente por anos ou décadas. Quando o vírus é reativado, as células do gânglio da raiz dorsal afetado são infectadas e o vírus se desloca ao longo dos ramos do axônio periférico, produzindo lesão dolorosa e pruriginosa confinada a um lado do corpo (termina na linha média) em um dermátomo, ou seja, distribuição semelhante a um cinto.

NO NÍVEL CELULAR

O complexo nuclear do trigêmeo consiste de quatro divisões principais, sendo três delas sensoriais. Os **núcleos mesencefálico, sensitivo principal** e **espinal** (ou **descendente**) representam as três divisões sensoriais (do sentido rostral para o caudal). Os dois últimos são núcleos sensoriais típicos, pois os corpos celulares em seu interior são neurônios de segunda ordem. O núcleo mesencefálico contém neurônios de primeira ordem, sendo, portanto, análogo ao gânglio da raiz dorsal. O núcleo motor do nervo trigêmeo, cujos neurônios motores se projetam para os músculos esqueléticos da cabeça pelo nervo trigêmeo, representa a última divisão desse complexo (Fig. 4-7, *C-G*).

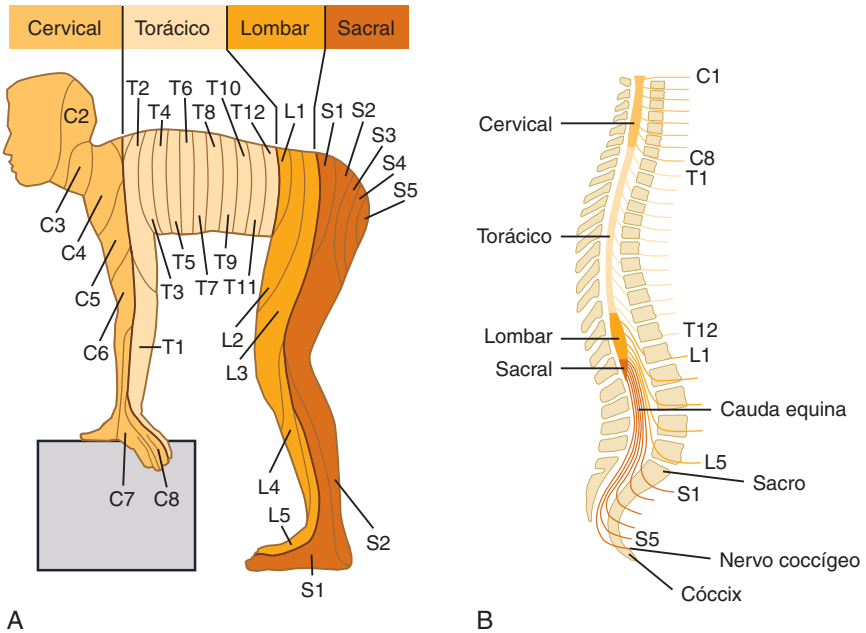


Figura 7-4. A, Dermátomos representados em diagrama de uma pessoa na posição quadripeta. **B,** Corte sagital da medula mostrando a origem dos nervos correspondentes a cada um dos dermátomos mostrados em **A**.

tam informações sobre o tato, dor e temperatura. O nervo trigêmeo também inerva os dentes, as cavidades oral e nasal e a dura-máter.

Os processos centrais das células do gânglio do trigêmeo entram no tronco encefálico no nível médio da ponte, o que também corresponde ao nível do núcleo sensitivo principal do trigêmeo (núcleo do nervo craniano V). Alguns axônios terminam nesse núcleo (primariamente, axônios de grosso calibre que transportam a informação necessária para o tato fino), enquanto outros (axônios de calibre intermediário e pequeno, que transportam a informação sobre tato, dor e temperatura) formam o trato espinal do trigêmeo, que desce pelo bulbo lateral até o núcleo espinal do trigêmeo. Conforme o trato continua no sentido caudal, os axônios perdem sua bainha de mielina e fazem sinapse no núcleo.

A informação proprioceptiva também é transportada pelo nervo trigêmeo; entretanto, apenas nesse caso, os corpos celulares das fibras de primeira ordem estão localizados no SNC, na porção mesencefálica do núcleo do trigêmeo. Os processos centrais desses neurônios terminam no núcleo motor do trigêmeo (para auxiliar os reflexos segmentares semelhantes aos reflexos medulares — Capítulo 9), na formação reticular e no núcleo sensitivo principal do trigêmeo.

Vias Somatossensoriais Centrais para o Toque Discriminativo e Propriocepção

Como já deve estar claro, as informações relacionadas com as diversas modalidades somatossensoriais são transportadas para o tronco cerebral, em sua maioria, através de vias separadas na medula. Por exemplo, a informação do tato fino discriminativo é transportada pelo sistema coluna dorsal-lemnisco medial, enquanto a informação sobre dor, temperatura e toque não refinado é transmitida pelo **sistema anterolateral.**

A informação proprioceptiva também é transmitida por outra via que se sobrepõe, parcialmente, ao sistema da coluna dorsal-lemnisco medial. Entretanto, note que essa segregação funcional não é absoluta, podendo, por exemplo, haver recuperação parcial do tato discriminativo após lesão das colunas dorsais. O sistema anterolateral é abordado na seção sobre dor porque ele é a via crítica para essa informação. Nesta seção, as vias centrais do tato discriminativo e propriocepção são abordadas detalhadamente.

Via da Coluna Dorsal-Lemnisco Medial

A Figura 7-1, *A* mostra essa via em toda sua extensão. As colunas dorsais são formadas pelos ramos ascendentes de axônios mielinizados de grosso calibre das células dos gânglios da raiz dorsal (neurônios de primeira ordem). Esses axônios entram em cada segmento espinal e dirigem-se rostralmente para a porção caudal do bulbo para fazer sinapse com um dos núcleos da coluna dorsal: o núcleo grácil, que recebe informações da parte inferior do corpo e da perna, e o núcleo cuneiforme, que recebe informação da parte superior do corpo e dos braços. Note que existe representação somatotópica do corpo nas colunas dorsais e nos núcleos da coluna dorsal, com as pernas representadas na porção mais medial, seguidas do tronco e depois dos membros superiores. Essa somatotopia é consequente da adição, na borda lateral do funículo dorsal, de novas fibras aferentes que chegam conforme se ascende pela medula. Esses mapas somatotópicos estão presentes em todos os níveis do sistema somatossensorial, pelo menos até os córtices sensoriais primários.

Os núcleos da coluna dorsal estão localizados no bulbo e contêm os neurônios de segunda ordem da via para a sensação de tato discriminativo. Essas células respondem, de modo semelhante, às fibras aferentes primárias que fazem sinapse com eles (reporte-se à descrição anterior sobre os tipos de fibras aferentes). Existem três diferenças principais entre as respostas dos neurônios da coluna dorsal e os neurônios primários aferentes, a saber: (1) os neurônios da coluna dorsal têm campo receptivo maior, pois diversas fibras aferentes fazem sinapse com um mesmo neurônio, (2) os neurônios da coluna dorsal respondem, às vezes, a mais de uma classe de receptor sensorial, devido à convergência de vários tipos diferentes de fibras aferentes primárias nos neurônios de segunda ordem, e (3) os neurônios da coluna dorsal, geralmente, têm campos receptivos inibidores, mediados pelos interneurônios locais.

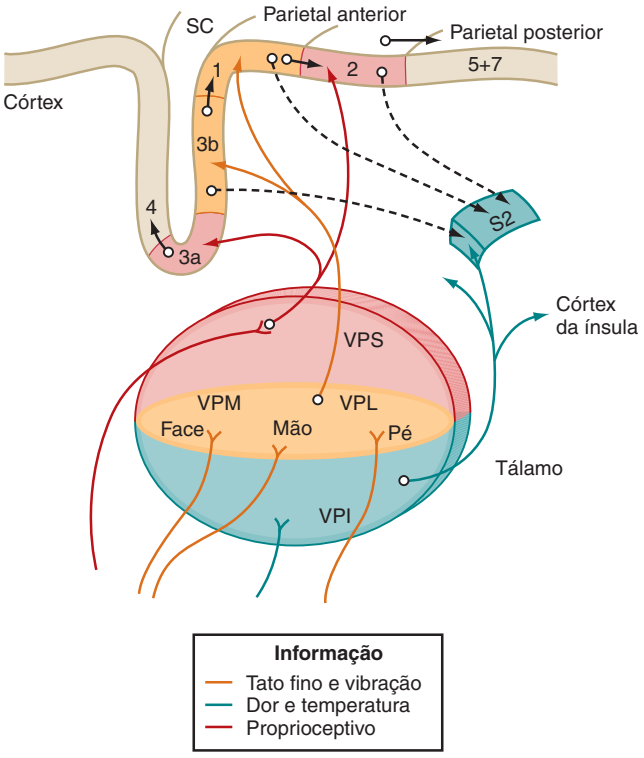
Os axônios das projeções nucleares dos neurônios da coluna dorsal saem do núcleo e são chamados de fibras arqueadas internas ao passarem ventralmente e depois cruzarem a linha média no mesmo nível bulbar que seu núcleo. Imediatamente após cruzar a linha média essas fibras formam o lemnisco medial, que se projeta, rostralmente, para o tálamo. O conhecimento do nível dessa decussação é clinicamente importante, pois lesão da via da coluna dorsal-lemnisco medial abaixo desse nível, o que inclui toda a extensão da medula espinal, produzirá perda das capacidades discriminativas finas no mesmo lado, ipsilateral, da lesão, enquanto lesões acima desse nível produzirão déficits contralaterais. Além do mais, como existe clara disposição somatotópica das fibras do lemnisco medial, lesões localizadas causam a perda seletiva das sensações de tato fino, limitadas a regiões específicas do corpo.

Os neurônios de terceira ordem da via estão localizados no **núcleo ventral posterolateral (VPL) do tálamo** e se projetam para as áreas somatossensoriais do córtex cerebral (Fig. 7-5).

A via da coluna dorsal-lemnisco medial transporta informações sobre tato fino e vibração. Essa informação é crítica para muitas das nossas habilidades discriminativas táteis. Por exemplo, a acuidade espacial está diminuída pela lesão dessa via e a habilidade para identificar objetos por sua forma e textura pode ser perdida devido a lesões dessa via. Clinicamente, pode-se testar a diminuição da grafestesia ou habilidade de reconhecer letras ou números traçados na pele ou a perda da habilidade de identificar a direção de linha desenhada na pele. É importante mencionar que algumas funções táteis permanecem, mesmo após a perda completa das colunas dorsais, e o reconhecimento e localização de estímulos táteis não nocivos também podem ser preservados. Assim, pelo menos parte da informação transmitida pela via da coluna dorsal também é transportada por vias ascendentes adicionais. Em contraste com os déficits severos do tato discriminativo, a dor cutânea e a sensação de temperatura não são afetadas pelas lesões das colunas dorsais. Entretanto, a dor visceral está substancialmente diminuída pelos danos a essa via.

Via do Trigêmeo para a Sensação de Toque Fino da Face

As fibras aferentes primárias que inervam a face, os dentes, as cavidades oral e nasal e as meninges fazem



● **Figura 7-5.** Representação esquemática das conexões dos núcleos talâmicos que recebem informações somatossensoriais com o córtex somatossensorial do lobo parietal. Note o fluxo paralelo dos diversos tipos de informação somatossensorial para o córtex por meio do tálamo. SC = sulco central. Nota: coletivamente, as áreas 3a, 3b, 1 e 2 são chamadas de S1.

sinapse com diversos núcleos do tronco cerebral, incluindo o núcleo sensorial principal e o núcleo espinal do nervo trigêmeo.

A via pelo núcleo sensorial principal se parece com a via da coluna dorsal-lemnisco medial. Esse núcleo sensorial transfere as informações táteis para o **núcleo ventral posteromedial (VPM) do tálamo,** pelo **trato trigêmeo-talâmico.** Neurônios de terceira ordem no núcleo VPM projetam-se para a área facial do córtex somatossensorial.

Vias Cerebrospinais e Proprioceptivas

Os proprioceptores fornecem informações sobre a posição e os movimentos das partes do corpo. Além de serem usadas para os reflexos locais (Capítulo 9), essas informações têm dois alvos principais, o cerebelo e o córtex cerebral. O cerebelo usa essas informações para suas funções de coordenação motora. A informação enviada ao córtex é a base da consciência sobre as partes do corpo (p. ex., a posição de nossa mão), chamada de cinestesia.

A Figura 7-1, *B* mostra as principais vias pelas quais as informações somatossensoriais são transportadas para o cerebelo. Essas vias transportam as informações cutâneas e proprioceptivas para o cerebelo. Para o tronco e a parte inferior da perna, as vias começam com as células do gânglio da raiz dorsal cujos axônios fazem sinapse (núcleo dorsal) com a **coluna de Clarke.** As células da coluna de Clarke enviam seus axônios para o funículo lateral ipsilateral para formar o **trato cerebrospinal dorsal,** que entra no cerebelo pelo pedúnculo cerebelar inferior. O **trato cerebrospinal ventral** fornece informação somatossensorial dos membros inferiores para o cerebelo. Note a dupla decussação da via cerebrospinal ventral (uma decussação na medula e uma segunda na substância branca cerebelar). Esse duplo cruzamento reforça a regra geral de que cada metade do cerebelo se relaciona, funcionalmente, com o lado ipsilateral do corpo.

Para fornecer as informações proprioceptivas dos membros inferiores para o córtex cerebral, os principais axônios do trato cerebrospinal dorsal dão origem a um ramo, no bulbo, que termina no núcleo z, localizado rostralmente ao núcleo grácil. Os axônios das células do **núcleo z** formam parte das fibras arqueadas internas e do lemnisco medial e ascendem para o núcleo VPL do tálamo.

As vias somatossensoriais ascendentes dos membros superiores para o cerebelo são mais simples do que as dos membros inferiores (Fig. 7-1, *B*). O percurso para o cerebelo começa com as fibras do gânglio da raiz dorsal dos níveis da coluna cervical que ascendem pelo fascículo cuneiforme para o núcleo cuneiforme externo. Os axônios desses núcleos formam, então, o trato cúneo-cerebelar, que entra no cerebelo por seu pedúnculo inferior.

O percurso das informações proprioceptivas dos membros superiores para o córtex cerebral é idêntico ao das informações de tato discriminativo: a via da coluna dorsal-lemnisco medial faz sinapse no núcleo cuneiforme e, depois, no núcleo VPL do tálamo.

Para a cabeça, a informação proprioceptiva é transportada por células do núcleo mesencefálico do nervo trigêmeo. Não se esqueça de que os neurônios desse núcleo são, na realidade, os corpos celulares das fibras primárias aferentes que inervam os receptores de estiramento dos músculos da mastigação e de outros músculos da cabeça. Os processos centrais desses neurônios se projetam para o núcleo motor do trigêmeo, para os reflexos locais, ou para a formação reticular próxima. Os axônios dos neurônios da formação reticular se unem ao trato trigêmeo-talâmico, que termina no núcleo VPM do tálamo. Existem, também, vias trigêmeo-cerebelares que transportam informações somatossensoriais (tátil e proprioceptiva) da cabeça para o cerebelo.

ÁREAS SOMATOSSENSORIAIS TALÂMICAS E CORTICAIS

Tálamo

O complexo nuclear ventral-posterior do tálamo representa o principal local de terminação para as informações somatossensoriais ascendentes no diencéfalo. Ele consiste em dois núcleos principais, o VPL e o VPM, e um núcleo menor, chamado de núcleo ventral posteroinferior (VPI) (Fig. 7-5). O lemnisco medial forma a principal via de entrada do núcleo VPL e o trato trigêmeo-talâmico equivalente do principal núcleo sensorial do nervo trigêmeo forma a principal via de entrada do núcleo VPM. Esses núcleos também recebem estímulos mais fracos do trato espinotalâmico ou do trato trigêmeo-talâmico, respectivamente. O núcleo VPI recebe informações do trato espinotalâmico.

Registros de unidades isoladas do complexo de núcleos ventrais posteriores mostraram que as respostas de diversos neurônios, nesses núcleos, aos estímulos se parecem com as dos neurônios de primeira e segunda ordem dos tratos ascendentes. Os campos receptivos das células talâmicas são pequenos, mas pouco maiores do que os das fibras primárias ascendentes. Além do mais, as respostas podem ser dominadas por um tipo particular de receptor sensorial. Por exemplo, os núcleos VPL e VPM têm células cujos campos receptivos refletem as informações de um tipo de receptor cutâneo (AR ou AL) ou de receptores proprioceptivos, como seria de se esperar, devido à dominância de estímulos do lemnisco medial. Em contraste, as células dos núcleos VPI e posterior apresentam respostas à ativação dos nociceptores, a principal via de entrada da via espinotalâmica.

Os neurônios talâmicos, geralmente, têm campos receptivos inibidores e excitatórios. A inibição pode ocorrer nos núcleos da coluna dorsal ou no corno dorsal da medula. Entretanto, também são encontrados circuitos inibidores no tálamo. Os núcleos VPL e VPM contêm interneurônios inibidores (nos primatas, mas não nos roedores) e alguns neurônios dos núcleos reticulares se projetam para os núcleos VPL e VPM. Os neurônios inibidores intrínsecos dos núcleos VPL e VPM e no núcleo reticular usam ácido γ-aminobutírico (GABA) como seu neurotransmissor inibidor.

A excitabilidade do neurônio talâmico depende do estágio do ciclo vigília-sono e da presença ou ausência de anestesia, sendo essa diferença importante entre os neurônios dos núcleos VPL e VPM e os neurônios sensoriais dos níveis inferiores do sistema somatossensorial. Durante o estado de sonolência ou anestesia com barbitúricos, os neurônios talâmicos apresentam tendência para alternar sequências de potenciais excitatórios e inibidores pós-sinápticos. Por sua vez, essa alternância de salvas de descargas excita, intermitentemente, os neurônios do córtex cerebral. Esses padrões de excitação e inibição resultam no ritmo α ou em fusos no eletroencefalograma. A alternância entre potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibidores, durante esses dois estados, reflete o nível de excitação dos neurônios talâmicos pelos aminoácidos excitatórios que atuam nos receptores não *N*-metil-D-aspartato (NMDA) e NMDA. Ela também pode refletir a inibição dos neurônios talâmicos, por vias recorrentes, por meio dos núcleos reticulares.

Os campos receptivos dos neurônios talâmicos encontram-se no lado contralateral do corpo e as localizações dos campos receptivos variam, sistematicamente, pelo complexo nuclear ventroposterior. Ou seja, os núcleos VPL e VPM são somaticamente organizados de forma que os membros inferiores são representados mais lateralmente, enquanto os membros superiores têm localização mais medial no núcleo VPL, e a cabeça é representada ainda mais medialmente no núcleo VPM. Além do mais, o fato de os neurônios talâmicos, geralmente, receberem impulsos de apenas uma classe de receptor, sugere que existem diversos mapas somatotópicos no complexo nuclear ventroposterior. Ou seja, parece haver mapas somatotópicos distintos para as fibras AL, AR e sensações proprioceptivas e de dor no complexo nuclear ventroposterior.

Esses mapas não estão separados aleatoriamente. Conforme mencionado acima, a sensação de dor pode ser mapeada por todo o núcleo VPI. Além disso, os receptores cutâneos parecem influenciar as células localizadas em região "central" do complexo VPL-VPM, enquanto a informação proprioceptiva é direcionada às células que formam uma "casca" (VPS) em torno desse centro. A Figura 7-5 apresenta um diagrama desse fluxo paralelo de informação para o tálamo e depois para o córtex.

O trato espinotalâmico também se projeta para outras regiões talâmicas, incluindo o núcleo posterior e o núcleo central lateral do complexo intralaminar do tálamo. Os núcleos intralaminares do tálamo não apresentam organização somatotópica, projetando-se, difusamente, para o córtex cerebral, assim como para os gânglios da base (Capítulo 9). A projeção do núcleo central lateral para o córtex S-I pode estar envolvida na ativação dessa parte do córtex e na atenção seletiva.

Córtex Somatossensorial

Neurônios sensoriais de terceira ordem, no tálamo, se projetam para o córtex somatossensorial. A Figura 7-5 mostra os detalhes desse padrão de projeção. As principais áreas receptoras somatossensoriais do córtex são chamadas de S-I e S-II. O córtex S-I (ou córtex somatossensorial primário) está localizado no giro pós-central, enquanto o córtex S-II (córtex somatossensorial secundário) encontra-se na borda superior da fissura lateral (Fig. 7-5).

Conforme discutido acima, o córtex S-I, assim como o tálamo, tem organização somatotópica. O córtex S-II também tem um mapa somatotópico, assim como outras áreas, menos conhecidas, do córtex. No córtex S-I, a face está representada na parte lateral do giro pós-central, acima da fissura lateral. A mão e o resto do membro superior estão representados na porção dorsolateral do giro pós-central e o membro inferior encontra-se na superfície medial do hemisfério cerebral. Um mapa da superfície do corpo e da face do ser humano, no giro pós-central, é chamado de **homúnculo sensorial.** O mapa é distorcido porque o volume de tecido neural, dedicado a uma região corporal, é proporcional à densidade da sua inervação. Assim, nos humanos, a região perioral, polegar e os outros dedos ocupam área desproporcionalmente grande do córtex em relação ao seu tamanho.

O homúnculo sensorial é uma expressão do código de localização da informação somatossensorial. Um lócus no córtex S-I codifica a localização do estímulo somatossensorial na superfície do corpo ou na face. O cérebro, por exemplo, sabe que uma determinada parte do corpo foi estimulada porque determinados neurônios no giro pós-central foram ativados.

O córtex S-I apresenta várias subdivisões morfológicas e funcionais e cada subdivisão tem mapa somatotópico. Essas subdivisões foram, originariamente, descritas por Brodmann, tendo sido baseadas na disposição dos neurônios, nas diversas camadas do córtex, conforme pode ser visto nas preparações pela coloração de Nissl. Portanto, as subdivisões são conhecidas como áreas 3a, 3b, 1 e 2 de Brodmann (Capítulo 10). As informações cutâneas predominam nas áreas 3b e 1, enquanto as informações musculares e articulares (proprioceptivas) dominam nas áreas 3a e 2. Assim, zonas corticais distintas são especializadas para o processamento de informações táteis e proprioceptivas.

Em qualquer área do córtex S-I, todos os neurônios, ao longo de uma linha perpendicular à superfície cortical, apresentam propriedades de resposta e campos receptivos similares. Assim, considera-se que o córtex S-I tenha organização colunar. Organização colunar semelhante também foi demonstrada em outras áreas sensoriais primárias, incluindo os córtices primários visual e auditivo (Capítulo 8). Colunas adjacentes ou muito próximas no córtex S-I, podem processar informações de modalidades sensoriais diferentes. Por exemplo, a informação cutânea que chega a uma coluna cortical, na área 3b, pode vir de fibras AR de mecanorreceptores, enquanto a informação que chega a uma coluna próxima pode se originar de fibras AL de mecanorreceptores.

Além de ser responsável pelo processamento inicial da informação somatossensorial, o córtex S-I também dá início a processamentos mais complexos, como a extração de atributos. Por exemplo, determinados neurônios da área I respondem, preferencialmente, a estímulos que se movem em uma direção, pelo campo receptivo, mas não na direção oposta (Fig. 7-6). Presumivelmente, tais neurônios contribuem para a capacidade perceptiva de reconhecer a direção do estímulo aplicado e poderiam ajudar a detectar o movimento de um objeto sendo seguro pela mão.

Efeitos das Lesões do Córtex Somatossensorial

Lesão no córtex S-I de seres humanos produz alterações sensoriais semelhantes às produzidas por lesão do tálamo somatossensorial. Entretanto, em geral, apenas parte do córtex está envolvida e, portanto, a perda somatossensorial pode ser restrita, por exemplo, à face ou à perna, dependendo da localização da lesão em relação ao homúnculo sensorial. As modalidades sensoriais mais afetadas são o tato discriminativo e o sentido de posição. A grafestesia e a estereognosia (*i. e.*, a capacidade de reconhecer objetos, como moedas e chaves, ao manuseá-los) são, especialmente, afetadas. A dor e sensação térmica podem ser relativamente conservadas, apesar de a perda da sensação de dor poder ocorrer em lesões corticais. Por outro lado, lesões corticais podem resultar em estado de dor central, semelhante à dor talâmica (ver adiante).

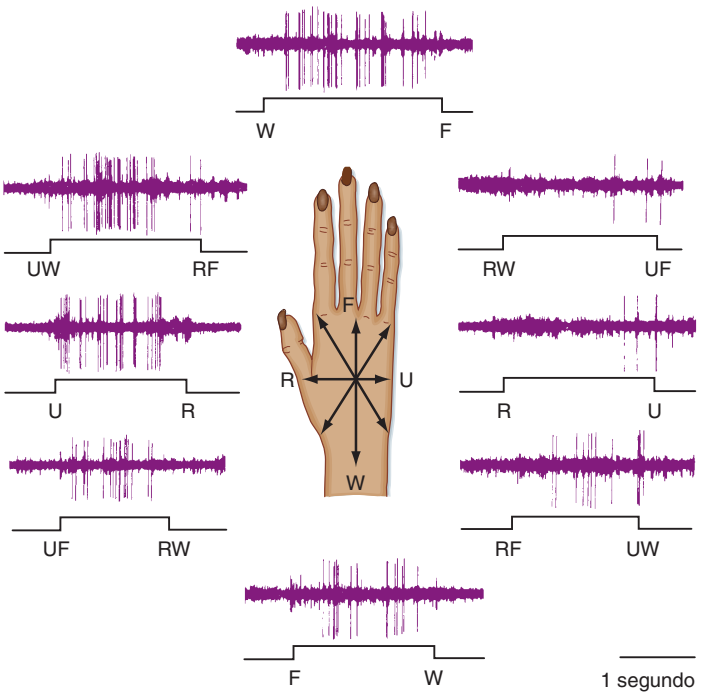
SENSAÇÕES DE DOR E TEMPERATURA

As sensações de dor e temperatura estão relacionadas e, em geral estão agrupadas, pois são mediadas por conjuntos de receptores que se sobrepõem e são transportados pelo mesmo tipo de fibra, no SNP, e as mesmas vias no SNC. Como consequência, as sensações de dor, de modo especial, não são decorrentes, apenas, da intensa ativação das vias do tato, como se pode, inocentemente, imaginar. Essa diferença é demonstrada por experimentos, nos quais as fibras aferentes AL, por exemplo, são estimuladas com frequência crescente, a sensação de pressão tátil se torna mais forte, mas não dolorosa.

Nociceptores e Fibras Aferentes Primárias

Os axônios que transportam as sensações dolorosas e térmicas são membros da classe de fibras de condução relativamente lenta Aδ e C. Entretanto, nem todos os axônios das classes Aδ e C transportam informações sobre dor e temperatura; alguns respondem ao tato leve, de modo semelhante ao descrito para os mecanorreceptores de limiar baixo.

Ao contrário dos mecanorreceptores de limiar baixo, os receptores morfologicamente distintos correspondem às propriedades das respostas, os axônios Aδ e C que transportam informações sobre dor e temperatura parecem terminar, quase invariavelmente, como "terminações nervosas livres" (essa descrição não é



● **Figura 7-6.** Extração de atributos pelos neurônios corticais. As respostas foram registradas em neurônio do córtex somatossensorial de macaco. A direção do estímulo foi variada, como mostram as setas no desenho. Note que as respostas foram maiores quando o estímulo se moveu de UP para RD e menores de RP para UD. D, dedos; R, lado radial; U, lado ulnar; P, punho (De Costanzo RM, Gardner EP: J Neurophysiol 43:1319, 1980).

inteiramente correta porque a maioria das terminações nervosas, mas não todas, está coberta por células de Schwann). A despeito da falta de especialização morfológica distinta, associada às terminações nervosas, os axônios Aδ e C constituem população heterogênea com sensibilidades diferenciadas para a variedade de estímulos de lesão tecidual ou térmica (ou ambas). Essa capacidade de determinar estímulos lesivos aos tecidos (mecânicos, térmicos ou químicos) é mediada pelos chamados **nociceptores.** Esses receptores têm algumas características em comum com os mecanorreceptores de baixo limiar, mas apresentam diversas diferenças, como a capacidade de se sensibilizar (ver adiante). De fato, parece haver número significativo de fibras C que são silenciosas ou não responsivas a qualquer estímulo antes de serem sensibilizadas.

A primeira distinção funcional que pode ser feita no sistema de dor encontra-se entre os axônios Aδ e C. Os axônios Aδ conduzem os sinais mais rapidamente do que as fibras C e imagina-se que sejam responsáveis pelo que é chamado de **primeira dor**, enquanto as fibras C são responsáveis pela **segunda dor**. Assim, depois de estímulo lesivo, sente-se primeiro sensação bastante localizada, intensa, aguda (primeira dor), seguida de sensação menos aguda, mais difusa e de queimação (segunda dor). Experimentos nos quais as fibras Aδ ou C foram seletivamente ativadas demonstraram que a atividade nas fibras Aδ produz sensações semelhantes às da primeira dor e que a atividade nas fibras C produz sensações semelhantes às da segunda dor.

Cada classe de fibras, por sua vez, forma grupo heterogêneo em relação à sensibilidade ao estímulo. Assim, as fibras aferentes são classificadas de acordo com seu calibre e sua sensibilidade aos estímulos mecânicos, térmicos e químicos. As fibras podem apresentar limiar baixo ou alto à estimulação mecânica ou ser completamente insensíveis a ela. A sensibilidade térmica foi classificada como responsiva ao aumento da temperatura, calor nocivo, redução da temperatura e frio nocivo. Note que 43°C e 15°C são os limites aproximados acima e abaixo dos quais os estímulos térmicos são sentidos como dolorosos. A sensibilidade química a diversos compostos irritantes foi testada, incluindo a capsaicina (encontrada na pimenta vermelha), óleo de mostarda e ácidos.

As fibras aferentes podem ser sensíveis a um ou mais tipos de estímulo, sendo nomeadas de acordo com o estímulo. Por exemplo, as fibras C sensíveis, apenas, aos estímulos químicos de alta intensidade (lesivos) são chamadas de fibras C mecanossensíveis, enquanto as sensíveis ao calor e a estímulos elétricos são chamadas de fibras C mecanotermossensíveis (também chamadas de fibras polimodais). Outros tipos identificados de fibras incluem as fibras Aδ e C sensíveis ao frio, Aδ mecanossensíveis e fibras mecanotermossensíveis. Assim, existe grande variedade de fibras aferentes; entretanto, o tipo de fibra aferente mais comum é a fibra C polimodal, que representa quase a metade das fibras C cutâneas. Surpreendentemente, o segundo tipo mais comum é a fibra aferente mecanotermo-insensível (*i. e.*, a fibra aferente que não é sensível aos estímulos nocivos até que sejam sensibilizadas — ver adiante).

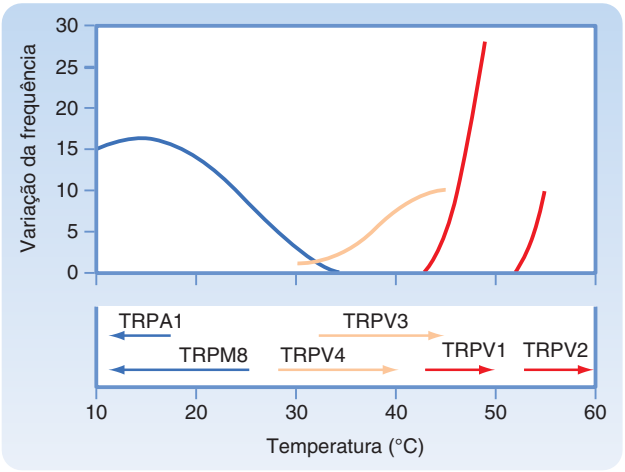
Como todas essas fibras começam como terminações nervosas livres, suas diferentes sensibilidades devem resultar de receptores de membrana distintos. Entretanto, tem sido difícil identificar essas proteínas, em parte devido à baixa densidade dos receptores, o que dificulta a purificação dessas proteínas (compare terminações nervosas livres, dispersas por pedaço de pele, com o número de bastões na retina, cada um repleto de discos cheios de moléculas de rodopsina). Mesmo assim, durante a última década têm sido identificados potenciais candidatos por meio de várias abordagens. O receptor que liga a capsaicina (a molécula da pimenta responsável pelo ardor que produz) foi identificado, e descobriu-se que esse receptor ou outro de família relacionada de proteínas se expressa em populações de células do gânglio da raiz dorsal. Essas proteínas pertencem à família de proteínas **TRP** (**potencial de receptor transitório**) e, atualmente, são os candidatos mais prováveis para serem os transdutores das sensações térmicas.

É importante reparar que muitos canais iônicos (e outras proteínas, p. ex., enzimas) são sensíveis à temperatura; entretanto, no caso dos canais TRP, a temperatura atua diretamente como mecanismo de controle. A Figura 7-7 mostra, por meio de setas, a temperatura na qual cada TRP específico está ativo; a direção de cada seta indica as temperaturas que causam maior ativação. Para efeito de comparação, a Figura 7-7 também mostra as frequências de disparo de diversas fibras termossensíveis em função da temperatura. Note como a variação da resposta das diversas fibras se sobrepõe à dos canais termossensíveis. Entretanto, as fibras de frio apresentam frequências de disparo muito mais amplas do que qualquer canal TRP. Explicação possível para essa discrepância é que as células dos gânglios da raiz dorsal podem expressar muitas classes de TRP, permitindo que respondam à grande variação das temperaturas fisiológicas.

Assim como ocorre nos transdutores térmicos, as proteínas dos transdutores para estímulos mecânicos

NO NÍVEL CELULAR

Membros da família de proteínas TRP foram, inicialmente, identificadas na *Drosophila* como parte do processo de transdução nos seus fotorreceptores. Assim, seu nome (TRP) se refere ao fato de que mutação no gene leva à resposta de despolarização transitória a estímulo leve, ao invés da resposta sustentada normal. Com base na homologia da sequência, encontraram-se diversos genes que codificam proteínas TRP nos mamíferos (27 apenas nos seres humanos) que são divididas em sete famílias. Os canais TRP são permeáveis aos cátions e têm estrutura semelhante aos canais de K^+ controlados pela voltagem. Eles são homotetrâmeros ou heterotetrâmeros. Cada subunidade tem seis domínios transmembrana. As proteínas TRP parecem ter diversas funções (p. ex., fototransdução, quimiotransdução e mecanotransdução), sendo expressas em diversos tipos celulares. As listadas na Tabela 7-1 parecem atuar como sensores de temperatura, com sensibilidades térmicas distintas, que incluem grande variedade de temperaturas fisiologicamente relevantes.



● **Figura 7-7.** Dependência das frequências de disparo de diferentes fibras aferentes termossensíveis em relação à temperatura. Abaixo das curvas de frequência estão as variações de temperatura nas quais cada canal TRP é ativado. A direção de aumento da ativação é indicada, em cada caso, por uma seta. Note que, em alguns casos, a variação de temperatura na qual a fibra aferente é ativa corresponde à variação de ativação de um só canal TRP, sugerindo que ela só precisa expressar um tipo único de canal. Em outros casos, a variação da frequência da fibra aferente sugere que diversos canais TRP seriam necessários à resposta completa da fibra.

nocivos ainda não foram definitivamente identificadas nos seres humanos; entretanto, pelo menos algumas possivelmente serão homólogas às proteínas identificadas no *Caenorhabditis elegans*, que pertence à família **DEG/ENaC (degenerina/canal epitelial de Na^+).** Existem canais de Na^+ que não são controlados pela voltagem, mas são bloqueados pelo amiloride. O mecanismo exato de transdução é desconhecido; entretanto, duas hipóteses incluem a de que o canal de sódio sente e é controlado pela tensão na membrana celular e a de que o canal está ligado ao citoesqueleto intracelular e às fibras da matriz extracelular e sente a tensão por meio dessas conexões.

Como ocorre nos mecanorreceptores de baixo limiar, para sensações de tato inócuos, a ativação de diversas proteínas de transdutores nociceptivos levam a um potencial gerador que causa um potencial de ação na fibra aferente, transmitindo a informação para o SNC. Além disso, a ativação dos nociceptores também leva à liberação local de diversas substâncias químicas, incluindo as **taquicininas (substância P [SP])** e o **peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP).** Essas substâncias e outras, liberadas pela lesão celular, causam inflamação neurogênica (edema e rubor da pele adjacente).

Além de causar a reação local, essas substâncias servem para ativar os nociceptores insensíveis, ou silenciosos, mencionados acima, para que possam, a partir desse momento, responder a qualquer estímulo nocivo subsequente. Sugeriu-se a sensibilização dos receptores silenciosos como causa da *alodinia* (desencadeamento de sensações dolorosas por estímulos que eram inócuos antes da lesão) e da *hiperalgesia* (aumento do nível de dor sentida resultante de estímulo doloroso).

Substância Cinzenta Medular e Núcleo do Trigêmeo

A porção central dos axônios Aδ e C que transportam informações sobre dor e temperatura do corpo terminam no corno dorsal da medula. O alvo das fibras Aδ inclui as lâminas I, V e X da substância cinzenta, enquanto as fibras C terminam nas lâminas I e II. Os padrões distintos das terminações das fibras Aδ e C, na medula, sugere que as mensagens que transportam para o SNC sejam mantidas separadas, o que é coerente com nossa capacidade de sentir dois tipos distintos de dor.

Os padrões da terminação aferente, na medula, também são importantes porque ajudam a determinar as possíveis interações que as fibras de dor têm com outras fibras aferentes e com sistemas de controle descendentes (ver adiante). De fato, a **teoria da comporta do controle da dor** se refere ao fenômeno de que estímulos inócuos, como esfregar uma área dolorosa, podem bloquear ou reduzir as sensações de dor. Tal estímulo ativa as fibras de maior diâmetro (Aα e Aβ) e sua atividade leva à liberação de GABA e de outros neurotransmissores, por interneurônios, no corno dorsal. O GABA atua, então, por mecanismos pré-sinápticos e pós-sinápticos para interromper a atividade das células do trato espino-talâmico. Pré-sinapticamente, o GABA ativa os receptores $GABA_A$ e $GABA_B$, levando, respectivamente, à despolarização parcial do terminal pré-sináptico e bloqueando os canais de Ca^{++}, as duas ações diminuem a liberação do transmissor pelo terminal aferente, reduzindo a excitação da célula do trato (ver Capítulo 6, seção sobre inibição pré-sináptica).

As informações nociceptivas e termorreceptivas, que se originam de áreas da cabeça, são processadas de modo semelhante às do tronco e membros. As fibras aferentes primárias dos nociceptores e termorreceptores da cabeça entram no tronco cerebral pelo nervo trigêmeo (alguns entram também pelos nervos facial, glossofa-

● **Tabela 7-1. Família de Proteínas TRP Envolvidas na Transdução Térmica**

Receptor de Proteína	Limiar ou Variação de Temperatura para a Ativação (°C)	Outras Características
TRPV1	> 42	Ativado pela capsaicina
TRPV2	> 52	
TRPV3	34-38	Ativado pela cânfora
TRPV4	27-34	
TRPM8	< 25	Ativado pelo mentol
TRPA1	< 18	Ativado pelo óleo de mostarda

A quarta letra do nome identifica a subfamília, tendo sido escolhido devido ao primeiro membro da família identificado: V, vaniloide; M, melastatina; A, semelhante à anquirina. Cada uma das proteínas listadas se expressa em, pelo menos, algumas células dos gânglios da raiz dorsal, mas também se expressam em outros tipos celulares.

NA CLÍNICA

Às vezes, as pessoas idosas são suscetíveis à condição de dor crônica conhecida como **neuralgia do trigêmeo.** As pessoas com essa condição apresentam episódios espontâneos de dor severa, em geral lancinante, na distribuição de um ou mais ramos do nervo trigêmeo. Frequentemente a dor é desencadeada por fracos estímulos mecânicos na mesma região. Fator contribuinte importante para esse estado doloroso parece ser a lesão mecânica ao gânglio do trigêmeo por artéria que o impinge. O deslocamento cirúrgico da artéria geralmente resolve essa condição.

ríngeo e vago). É importante notar que a distribuição do trigêmeo inclui tanto a dor de dente quanto a dor de cabeça. Essas fibras descem pelo tronco cerebral para a medula cervical pelo trato espinal do nervo trigêmeo. Algumas fibras mecanorreceptivas aferentes também se unem ao trato espinal do nervo trigêmeo. Os axônios do trato espinal fazem sinapse com os neurônios de segunda ordem no núcleo espinal do nervo trigêmeo.

Vias Centrais de Dor

As vias centrais de dor incluem os tratos espinotalâmico, espinocerebelar e espinomesencefálico. O **trato espinotalâmico** é a via sensorial mais importante para a dor somática e para as sensações térmicas (Fig. 7-1, *A*) e também contribui para a sensação tátil. O trato espino-talâmico se origina de neurônios de segunda ordem localizados na medula (primariamente nas lâminas I e IV a VI). Os axônios dessas células cruzam para o lado oposto da medula, em seu nível de origem ou próximo a ele. Ascendem, então, para o encéfalo na parte ventral do funículo lateral e, subsequentemente, pelo tronco cerebral e tálamo, onde terminam nos neurônios de terceira ordem, como descrito acima. As células espinotalâmicas que transportam dor e temperatura têm, como alvo, o componente VPI do complexo ventroposterior (apesar de algumas terminarem também no VPL), o núcleo posterior e os núcleos intralaminares do tálamo. Os sinais nociceptivos são, então, encaminhados para diversas áreas corticais, incluindo tanto o córtex somatossensorial quanto áreas corticais envolvidas nas respostas afetivas, como o giro cingulado e a ínsula, que têm funções relacionadas ao sistema límbico (Fig. 7-5).

A maioria das células do trato espinotalâmico recebe informações excitatórias de nociceptores na pele, mas elas também podem ser excitadas por estímulos nocivos dos músculos, das articulações e das vísceras. Alguns desses neurônios recebem informações das vísceras. Estímulos cutâneos eficazes incluem estímulos nocivos mecânicos, térmicos (frio ou quente) e químicos. Portanto, células diferentes do trato espinotalâmico respondem, de modo apropriado, à sinalização de eventos nocivos, térmicos ou mecânicos.

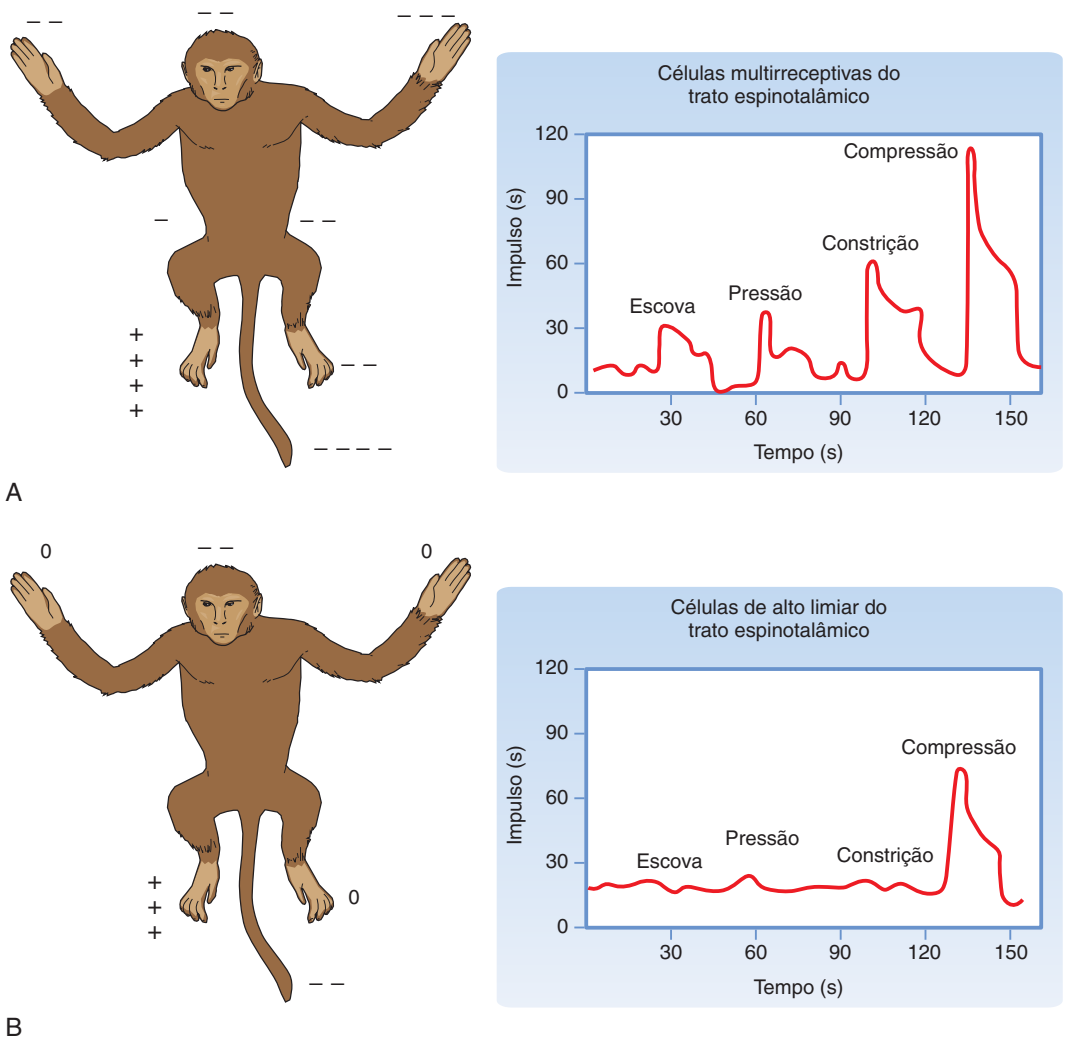
Algumas células nociceptivas do trato espinotalâmico recebem informações excitatórias convergentes de diversas classes de receptores sensoriais cutâneos. Por exemplo, determinado neurônio espinotalâmico pode ser fracamente ativado por estímulos táteis, mas ativado com maior intensidade, por estímulos nocivos (Fig. 7-8). Tais neurônios são chamados células de amplo espectro dinâmico, porque são ativados por estímulos com grandes limites de intensidade. Os neurônios de amplo espectro dinâmico sinalizam, principalmente, eventos nocivos: respostas fracas a estímulos táteis parecem ser ignoradas pelos centros mais elevados. Entretanto, em determinadas condições patológicas, esses neurônios podem ser suficientemente ativados por estímulos táteis para desencadear a sensação de dor, possivelmente resultante da atividade de fibras aferentes sensibilizadas. Isso explicaria alguns estados associados à dor nos quais a ativação dos mecanorreceptores causa dor (alodinia mecânica). Outras células do trato espinotalâmico só são ativadas por estímulos nocivos. Tais neurônios geralmente são chamados células de limiar alto ou nociceptivas específicas (Fig. 7-8, *B*).

Como as células que sinalizam os impulsos viscerais, invariavelmente, também transportam informação de receptores cutâneos, o cérebro pode identificar de forma errônea a fonte da dor. Esse fenômeno é chamado **dor referida.** Exemplo típico ocorre quando o músculo cardíaco se torna isquêmico e a dor é sentida na parede do tórax e no braço esquerdo.

Neurotransmissores liberados por **fibras aferentes nociceptivas,** que ativam as células do trato espinotalâmico, incluem o aminoácido excitatório glutamato e qualquer um de diversos peptídeos, como SP, CGRP e polipetídeo intestinal vasoativo (VIP). O glutamato parece atuar como transmissor rápido devido à sua ação nos receptores não-NMDA dos aminoácidos excitatórios. Entretanto, com estímulos repetitivos, o glutamato também pode atuar por meio dos receptores NMDA. Os peptídeos parecem atuar como neuromoduladores. Por exemplo, durante ação combinada com um aminoácido excitatório, como o glutamato, a SP pode produzir aumento de longa duração das respostas das células do trato espinotalâmico; esse aumento da resposta é chamado de sensibilização. O CGRP parece aumentar a liberação da SP e prolongar sua ação pela inibição de sua degradação enzimática.

As **células do trato espinotalâmico,** geralmente, têm campos receptivos inibitórios. A inibição pode resultar de estímulos mecânicos fracos, mas, em geral os estímulos nocivos são mais eficazes. Os campos receptivos nociceptivos inibitórios podem ser muito grandes, podendo incluir a maior parte do corpo e da face (Fig. 7-8, *A*). Esses campos receptivos podem ser responsáveis pela capacidade de realizar diversas manipulações físicas, incluindo a eletroestimulação neural transcutânea e a acupuntura, para suprimir a dor. Os neurotransmissores que podem inibir as células do trato espinotalâmico incluem os aminoácidos inibitórios GABA e glicina, assim como as monoaminas e os peptídeos opioides endógenos.

Os neurônios do **trato espinorreticular,** frequentemente, têm grandes campos receptivos, geralmente bilaterais, e os estímulos nocivos são eficazes. Esses neurônios, do corno dorsal, visam diversas regiões da formação reticular bulbar e pontina. A formação reticular, com projeções para o complexo intralaminar do tálamo e, depois, para grandes áreas do córtex cerebral, está envolvida nos mecanismos de atenção e de vigília (Capítulo 10). A formação reticular também dá origem a projeções reticuloespinais descendentes que contri-



● **Figura 7-8.** **A,** Respostas de neurônio de amplo espectro dinâmico ou célula espinotalâmica multirreceptiva. **B,** Resposta de célula de limiar alto do trato espinotalâmico. As figuras indicam os campos receptivos excitatórios (sinais positivos) e inibitório (sinais negativos). Os gráficos mostram a resposta a intensidades graduadas de estimulação mecânica. O estímulo por escova é feito com escova de pelo de camelo esfregada, repetitivamente, no campo receptivo. A pressão é feita pela aplicação de clampe arterial à pele; esse é um estímulo ligeiramente doloroso para o ser humano. A constrição é feita aplicando-se clampe arterial rígido à pele, sendo especialmente doloroso. A compressão é feita espremendo-se uma dobra de pele com um fórceps, o que danifica a pele.

buem para os sistemas descendentes, que controlam a transmissão da dor.

Muitas células do **trato espinomesencefálico** respondem a estímulos nocivos e seus campos receptivos podem ser pequenos ou grandes. As terminações desse trato estão em diversos núcleos do mesencéfalo, incluindo a substância cinzenta periaquedutal, que é componente importante do sistema de analgesia endógena. Respostas motivacionais também podem resultar da ativação da substância cinzenta periaquedutal. Por exemplo, a estimulação da substância cinzenta periaquedutal pode causar vocalização e comportamento aversivo. A informação do mesencéfalo é encaminhada para o tálamo e para a amígdala, parte do sistema límbico. Isso forma uma de várias vias pelas quais os estímulos nocivos podem desencadear respostas emocionais.

As informações sobre dor e temperatura, que se originam da face e da cabeça, são transportadas ao longo de vias centrais ascendentes, análogas às das informações do resto do corpo. Os neurônios, no núcleo espinal do trigêmeo, transmitem informações sobre dor e temperatura para núcleos específicos (VPM, VPI), no tálamo contralateral, através do trato trigemino-talâmico ventral, cujo trajeto está próximo ao do lemnisco medial. O núcleo espinal também se projeta para o complexo intralaminar e outros núcleos talâmicos de modo semelhante ao que ocorre no trato espinotalâmico. Por sua vez, os núcleos talâmicos se projetam para o córtex cerebral somatossensorial para discriminação sensorial da dor e da temperatura e outras regiões corticais, responsáveis pelas respostas motivacionais-afetivas.

Efeitos da Interrupção do Trato Espinotalâmico e Lesões do Tálamo na Sensação Somatossensorial

Quando o trato espinotalâmico e as vias ventrais medulares, que o acompanham, são interrompidos, os componentes sensorial-discriminativo e motivacional-

afetivo da dor são perdidos no lado contralateral do corpo. Isso resulta no desenvolvimento do procedimento cirúrgico conhecido como cordotomia contralateral, que foi usado para o tratamento da dor, em diversos indivíduos, especialmente em pessoas com câncer. Atualmente, essa cirurgia não é mais usada com frequência devido aos avanços da farmacoterapia e porque a dor, normalmente, retorna meses ou anos após uma cordotomia inicialmente bem-sucedida. O retorno da dor pode refletir extensão da doença ou o desenvolvimento de estado de dor central. Além da perda da sensação de dor, a cordotomia anterolateral produz perda da sensação de frio e calor no lado contralateral do corpo. Exame cuidadoso também pode revelar déficit tátil mínimo, mas as vias sensoriais intactas, na porção dorsal da medula, fornecem informações táteis suficientes, de forma que qualquer perda causada pela interrupção do trato espinotalâmico é insignificante.

A destruição dos núcleos VPL ou VPM diminui a sensação no lado contralateral do corpo ou rosto. As qualidades sensoriais perdidas refletem as que são transmitidas, principalmente, pela via coluna dorsal-lemnisco medial e seu equivalente do trigêmeo. O componente sensorial-discriminativo da sensação de dor também é perdido. Entretanto, o componente motivacional-afetivo da dor ainda estará presente se a porção medial do tálamo estiver intacta. Presumivelmente, a dor persiste devido às projeções espinotalâmicas e espinorreticulotalâmicas para essa parte do tálamo. Em alguns indivíduos, a lesão da porção somatossensorial do tálamo resulta em um estado de dor central conhecido como dor talâmica. Entretanto, lesões no tronco cerebral ou no córtex também produzem dor, que não pode ser distinguida da dor talâmica.

Dor Neuropática

Às vezes, a dor ocorre na ausência de estímulos nociceptivos. É mais provável que esse tipo de dor ocorra após lesões dos nervos periféricos ou nas áreas do SNC envolvidas na transmissão da informação nociceptiva. A dor causada por lesão de estruturas neurais é chamada dor neuropática. Os estados de dor neuropática incluem a dor neuropática periférica, que pode ocorrer após lesão de nervo periférico, e dor neuropática central, que, às vezes, ocorre após lesões de estruturas do SNC.

Exemplos de dor secundária à lesão de nervos periféricos incluem a causalgia e a dor do membro fantasma. A causalgia pode se desenvolver após lesão traumática a nervo periférico. Mesmo que a dor evocada esteja reduzida, dor intensa pode se desenvolver na área inervada pelo nervo lesionado. O tratamento dessa dor pode ser muito difícil, mesmo usando-se analgésicos fortes. A dor é causada, parcialmente, pela atividade espontânea que se desenvolve nas células do gânglio da raiz dorsal; essa atividade pode ser atribuída ao aumento da expressão dos canais de sódio. Em alguns casos a dor parece ser mantida pela atividade simpática neural porque o bloqueio de nervo simpático pode aliviar a dor. O envolvimento simpático pode estar relacionado com o brotamento de axônios pós-ganglionares simpáticos danificados para o gânglio da raiz dorsal, podendo ser acompanhado pela estimulação de adrenorreceptores nos neurônios primários aferentes. A dor do membro fantasma ocorre após a amputação traumática em alguns indivíduos. É claro que esse tipo de dor não é causado pelo estímulo de nociceptores na área em que a dor é sentida, pois eles não estão mais presentes.

As lesões do tálamo ou outros níveis da via espinotalamocortical podem causar dor central, que é severa e espontânea. Entretanto, a interrupção da via nociceptiva pela mesma lesão pode impedir ou reduzir, simultaneamente, a dor evocada pelo estímulo periférico. O mecanismo dessa redução da dor, induzida pelo trauma causado pelo dano neural, não é bem conhecido. Parece que a dor depende de alteração nas propriedades de atividade e de resposta de neurônios mais distantes no sistema nociceptivo.

CONTROLE CENTRÍFUGO DA SENSAÇÃO SOMATOSSENSORIAL

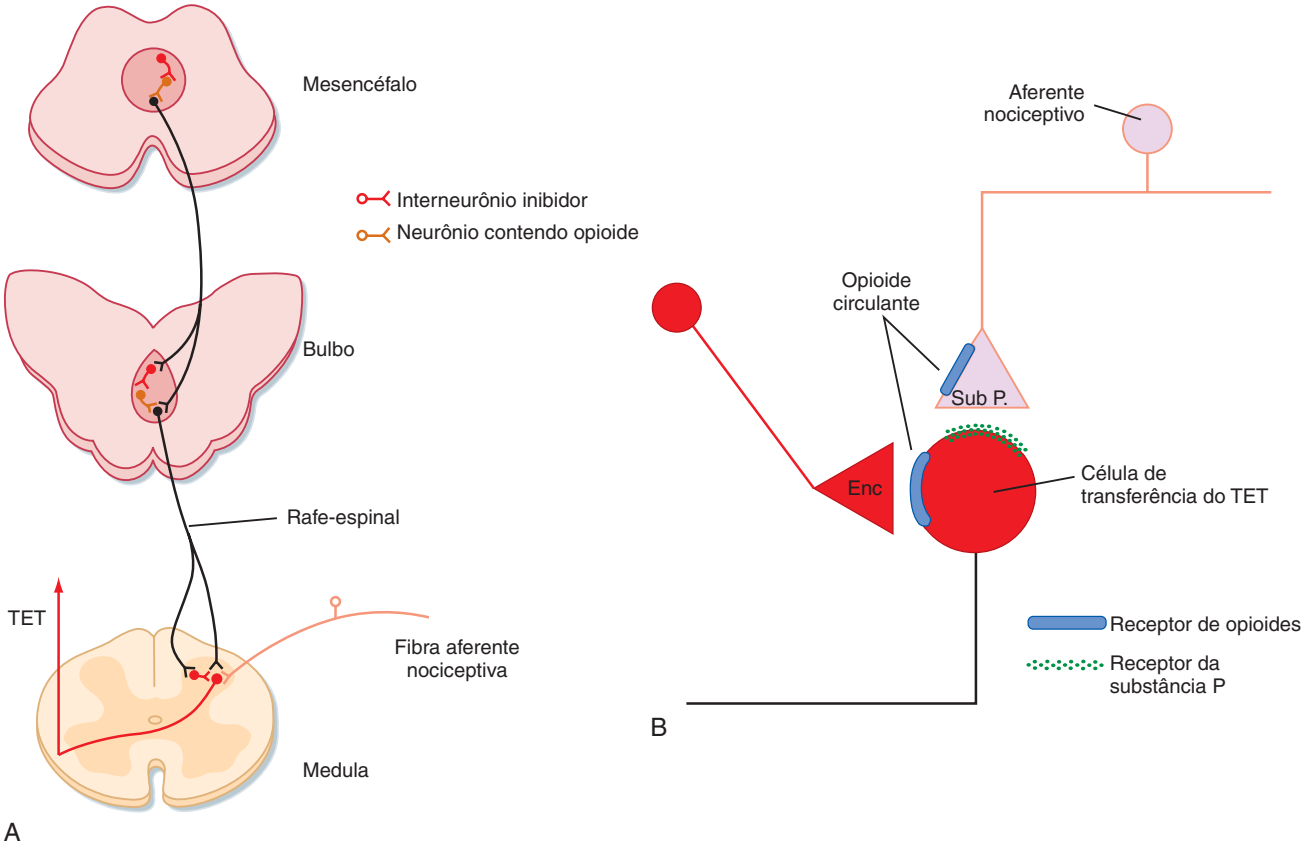
A experiência somatossensorial não consiste apenas na detecção passiva de eventos ambientais. Pelo contrário, ela depende, cada vez mais, da exploração do ambiente. Procura-se por indicações táteis movendo-se a mão sobre uma superfície. Indicações visuais resultam da investigação de objetos com os olhos. Portanto, a informação sensorial que é recebida, em geral, resulta da atividade do sistema motor. Além disso, a transmissão nas vias para os centros sensoriais do encéfalo é regulada pelos sistemas de controle descendentes. Esses sistemas permitem que o encéfalo controle as informações que recebe ao filtrar as mensagens sensoriais que chegam. Informações importantes podem ser atendidas e informações sem importância podem ser ignoradas.

As vias somatossensoriais táteis e proprioceptivas são reguladas por vias descendentes originadas nas regiões S-1 e motora do córtex cerebral. Por exemplo, projeções corticobulbares dos núcleos da coluna dorsal ajudam a controlar a informação sensorial, transmitida pela via da coluna dorsal-lemnisco medial.

O sistema descendente de controle que regula a transmissão da informação nociceptiva é particularmente interessante. Presumivelmente, esse sistema suprime a dor excessiva em determinadas circunstâncias. Por exemplo, sabe-se que soldados, no campo de batalha, vítimas de acidentes e atletas, durante competições, geralmente, sentem pouca ou nenhuma dor na hora em que ocorre a lesão ou fratura óssea. Depois de algum tempo, a dor se desenvolve e pode ser aguda. Apesar de o sistema regulador que controla a dor ser parte de sistema de controle centrífugo mais geral, que modula todas as formas de sensação, o sistema de controle de dor é tão importante para a medicina que é distinguido como um sistema distinto chamado **sistema de analgesia endógena.**

Diversos centros, no tronco cerebral e nas vias descendentes desses centros, contribuem para o sistema de analgesia endógena. Por exemplo, o estímulo na substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo, no lócus cerúleus ou nos núcleos da rafe bulbar inibem os neurônios nociceptivos, no nível da medula e do tronco cerebral, incluindo as células dos tratos espinotalâmico e trigêmeo-talâmico (Fig. 7-9, *A*). Outras vias inibidoras se originam no córtex sensório-motor, no hipotálamo e na formação reticular.

O sistema de analgesia endógena pode ser subdividido em dois componentes: um componente utiliza peptídeos **opioides** como neurotransmissores e o outro



● **Figura 7-9.** **A,** Alguns dos neurônios considerados importantes do sistema de analgesia endógena. Os neurônios da substância cinzenta periaquedutal ativam o trato rafe-espinal, o qual, por sua vez, inibe os neurônios espinais nociceptivos, como os neurônios do trato espinotalâmico (TET). Interneurônios que contêm opioides estão envolvidos no sistema em cada nível. **B,** Possíveis locais de ação pré-sinápticos e pós-sinápticos da encefalina (Enc). A ação pré-sináptica pode impedir a liberação da substância P (Sub P) dos nociceptores. (Reproduzido de Henry JL. em Porter R, O'Connor M [eds]: Ciba Foundation Symposium 91. London, Pitman, 1982.)

não. Os opioides endógenos são neuropeptídeos que ativam alguns dos diversos tipos de receptores de opioides. Alguns dos opioides endógenos incluem a encefalina, a dinorfina e a β-endorfina. A analgesia opioide, geralmente, pode ser evitada ou invertida pela naloxona, antagonista opioide. Portanto, a naloxona é frequentemente utilizada para determinar se a analgesia é mediada por mecanismo opioide.

O sistema de analgesia, mediado pelos opioides, pode ser ativado pela administração exógena de morfina ou de outros opioides. Assim, um dos tratamentos mais antigos da dor depende da estimulação de um sistema de controle sensorial. Normalmente, os opioides inibem a atividade neural nas vias nociceptivas. Foram propostos dois sítios de ação para a inibição opioide, pré-sináptico e pós-sináptico (Fig. 7-9, *B*). A ação pré-sináptica dos opioides, nos terminais aferentes nociceptivos, se dá pelo impedimento da liberação de transmissores excitatórios, como a SP. A ação pós-sináptica dos opioides produz potencial pós-sináptico inibitório. Como um neurotransmissor inibidor pode ativar as vias descendentes? Uma hipótese defende que o sistema de analgesia descendente esteja sob controle tônico inibitório dos neurônios inibidores, tanto no mesencéfalo como no bulbo. A ação dos opioides inibiria os interneurônios inibidores e, consequentemente, se contrapõe à inibição das vias descendentes de analgesia.

Algumas vias de analgesia endógena operam por meio de outros neurotransmissores e, portanto, não são afetadas pela naloxona. Um modo de ativar a via de analgesia não opioide seria através de determinadas formas de estresse. Assim, a analgesia produzida é uma forma de analgesia induzida pelo estresse.

Muitos neurônios, nos núcleos da rafe, usam a serotonina como neurotransmissor. A serotonina pode inibir os neurônios nociceptivos e, presumivelmente, desempenha papel importante no sistema de analgesia endógena. Outros neurônios do tronco cerebral liberam catecolaminas, como a norepinefrina e a epinefrina, na medula. Essas catecolaminas também inibem neurônios nociceptivos; assim, os neurônios catecolaminérgicos podem contribuir para o sistema de analgesia endógena. Além do mais, essas monoaminas neurotransmissoras interagem com os opioides endógenos. Sem dúvida nenhuma, muitas outras substâncias estão envolvidas no sistema de analgesia. Além disso, existem evidências da existência de antagonistas opioides endógenos que podem impedir a analgesia opioide.

CONCEITOS-CHAVE

1. O corpo celular dos neurônios sensoriais encontra-se nos gânglios desses nervos, nos gânglios da raiz dorsal para os nervos que inervam o corpo e nos gânglios dos nervos cranianos para os neurônios que inervam a face, cavidades oral e nasal e dura-máter, exceto os neurônios proprioceptivos, cujos corpos celulares encontram-se no núcleo mesencefálico do trigêmeo. Na periferia, eles se conectam a um receptor sensorial, e, centralmente, conectam-se aos neurônios de segunda ordem na medula ou no tronco encefálico.
2. A pele contém mecanorreceptores de baixo limiar, termorreceptores e nociceptores. Os músculos, articulações e vísceras têm mecanorreceptores e nociceptores. Os mecanorreceptores de baixo limiar podem ser de adaptação rápida ou lenta. Os termorreceptores incluem os receptores para o frio e o calor. Os nociceptores Aδ e C detectam estímulos nocivos mecânicos, térmicos e químicos e podem ser sensibilizados pela liberação de substâncias químicas pelas células lesadas. A liberação periférica de substâncias, como os peptídeos, pelos nociceptores pode contribuir para a inflamação.
3. Fibras aferentes primárias de grosso calibre entram no funículo dorsal pela parte medial da raiz dorsal; seus ramos colaterais fazem sinapses na parte profunda do corno dorsal, da zona intermediária e do corno ventral. As fibras aferentes primárias de pequeno calibre entram no fascículo dorsolateral pela parte lateral da raiz dorsal; os ramos contralaterais fazem sinapse no corno dorsal.
4. Os ramos ascendentes das fibras aferentes primárias de grosso calibre fazem sinapse com os neurônios de segunda ordem nos núcleos da coluna dorsal. Esses neurônios de segunda ordem se projetam, pelo lemnisco medial, para o tálamo contralateral e fazem sinapse com os neurônios de terceira ordem do núcleo VPL. A via equivalente do trigêmeo é transportada pelo núcleo sensorial principal e pelo núcleo VPM contralateral.
5. As vias dorsais da medula sinalizam as sensações de tremor-vibração, tato-pressão e propriocepção. Elas também contribuem para a sensação visceral, incluindo a dor visceral.
6. O trato espinotalâmico inclui neurônios nociceptivos, termorreceptivos e táteis; suas células de origem encontram-se, em sua maioria, no corno dorsal, e os axônios cruzam e ascendem pelo funículo ventrolateral, fazendo sinapse no VPL, VPI e nos núcleos posteriores e intralaminares do tálamo. A via equivalente do trigêmeo é pelo núcleo espinal do trigêmeo e se projeta para o VPM contralateral e os núcleos intralaminares.
7. A via espinotalâmica para os núcleos VPL e VPI ajuda a explicar os aspectos sensoriais-discriminativos da dor. As vias nociceptivas paralelas, no funículo ventrolateral, incluem os tratos espinorreticular e espinomesencefálico; esses tratos e a projeção espinotalâmica, para a parte medial do tálamo, contribuem para os aspectos motivacionais-afetivos da dor.
8. A dor referida é explicada pela convergência de informações para as células do trato espinotalâmico a partir da parede do corpo e das vísceras.
9. Os núcleos VPL e VPM apresentam organização somatotópica e contêm circuitos inibidores. Esses núcleos contêm múltiplos mapas somatotópicos, um para cada modalidade somatossensorial. O córtex somatossensorial inclui as regiões S-I e S-II; essas regiões também apresentam organização somatotópica.
10. O córtex S-I contém colunas de neurônios com campos receptivos e propriedades de respostas semelhantes. Alguns neurônios S-I estão envolvidos na extração de atributos.
11. A transmissão pelas vias somatossensoriais é regulada por sistemas de controle descendentes. O sistema de analgesia endógena regula a transmissão nociceptiva e usa transmissores, como peptídeos opioides endógenos, norepinefrina e serotonina.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 8

Sentidos Especiais

A evolução dos vertebrados demonstra uma tendência, chamada **cefalização,** na qual os órgãos especiais dos sentidos se desenvolveram na cabeça dos animais associados ao desenvolvimento correspondente no cérebro. Esses sistemas sensoriais especiais, que incluem os sistemas visual, auditivo, vestibular, olfatório e gustativo, detectam e analisam a luz, sons e sinais químicos no meio ambiente, assim como sinalizam a posição e os movimentos da cabeça. Os estímulos detectados e transduzidos por esses sistemas nos são mais familiares quando nos dão a percepção consciente do ambiente que nos cerca, mas eles são fontes de informação igualmente importantes para os comportamentos reflexo e subconsciente.

SISTEMA VISUAL

A visão é um dos sentidos especiais mais importantes dos seres humanos e, junto com a audição, é a base da maior parte da comunicação humana. O sistema visual detecta e interpreta ondas eletromagnéticas com comprimentos que variam entre 400 e 750 nm, que constituem a **luz visível**.

O olho pode distinguir dois aspectos da luz: seu **brilho** (ou luminosidade) e seu **comprimento de onda** (ou cor). A luz entra nos olhos e atinge os **fotorreceptores**, presentes no epitélio sensorial especializado, a **retina.** Os fotorreceptores incluem cones e bastonetes. Os **bastonetes** têm uma grande sensibilidade para detectar luz de baixa intensidade, mas não fornecem imagens visuais bem definidas nem contribuem para a visão colorida. Os bastonetes funcionam melhor em condições de baixa luminosidade (**visão escotópica**). Em contraste, os **cones** não são tão sensíveis à luz, como os bastonetes, e funcionam melhor à luz do dia (**visão fotópica**); eles são responsáveis pela acuidade visual e pela visão de cores.

O processamento da informação na retina é feito pelos **interneurônios da retina**, e os sinais que emitem são transportados para o cérebro pelos axônios das **células ganglionares da retina**. Seus axônios cursam pelos **nervos ópticos**; ocorre cruzamento parcial no quiasma óptico, fazendo com que toda a informação de um lado do campo visual seja direcionada para o lado oposto do cérebro. Depois do **quiasma óptico**, os axônios das células ganglionares da retina passam pelos **tratos ópticos**, fazendo sinapse nos núcleos do cérebro. A principal via visual nos seres humanos passa pelo **núcleo geniculado lateral (NGL)** do tálamo. Esse núcleo se projeta para o córtex visual pelas radiações ópticas. Outras vias visuais se projetam para o **colículo superior, para o pretecto** e para o **hipotálamo**, que participam na orientação dos olhos, controle do diâmetro da pupila e ritmos circadianos, respectivamente.

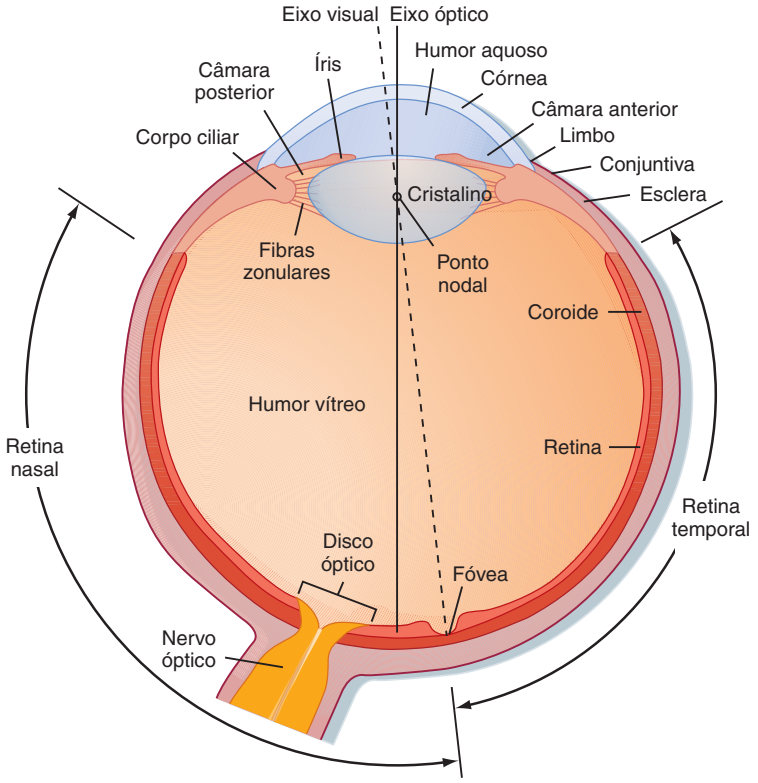
Estrutura do Olho

A parede do globo ocular é formada por três camadas concêntricas (Fig. 8-1). A camada externa, ou camada fibrosa, inclui a **córnea**, que é transparente, com seu epitélio (a **conjuntiva**), e a **esclera**, que é opaca. A camada média, ou camada vascular, inclui a íris e a coroide. A **íris** contém fibras musculares lisas radiais e circulares que compõem os músculos dilatador e esfincteriano da pupila. A **coroide** é rica em vasos sanguíneos que alimentam as camadas mais externas da retina, contendo também pigmento. A retina, a camada mais interna do olho, é embriologicamente derivada do diencéfalo e, portanto, é parte do sistema nervoso central (SNC). A parte funcional da retina cobre toda a região posterior do globo ocular, exceto o **disco óptico**, que é por onde os axônios do nervo óptico deixam a retina. Como não existem receptores nesse local, geralmente é chamado de "ponto cego" anatômico (Fig. 8-1).

Diversas funções dos olhos estão sob controle muscular. Músculos extraoculares, que se inserem na parte externa do olho, movem os olhos para o alvo visual apropriado (Capítulo 9). Esses músculos são inervados pelos nervos **oculomotor (nervo craniano [NC] III)**, **troclear (NC IV)** e **abducente (NC VI)**. Também existem diversos músculos no interior dos globos oculares (músculos intraoculares). Os **músculos do corpo ciliar** controlam a forma do cristalino e, consequentemente, o foco das imagens na retina. Os **músculos dilatador** e **esfincteriano da pupila** permitem que a íris controle a quantidade de luz que entra nos olhos de modo semelhante ao diafragma de uma câmera. O músculo dilatador da pupila é ativado pelo sistema nervoso simpático, enquanto os músculos esfincterianos da pupila e ciliares são controlados pelo sistema nervoso parassimpático (pelo nervo oculomotor) (Capítulo 11).

A luz entra no olho através da córnea e passa por uma série de fluidos transparentes e estruturas que são chamados, coletivamente, de **meios dióptricos**. Esses fluidos e estruturas incluem a córnea, o humor aquoso, o cristalino e o humor vítreo. O humor aquoso, localizado nas **câmaras anterior** e **posterior**, e o humor vítreo, localizado no espaço posterior ao cristalino, respectivamente, ajudam a manter a forma globular do olho. O **humor aquoso** é secretado pelo epitélio do **corpo ciliar**, para a câmara posterior do olho. Ele, então, circula através da pupila e através da câmara anterior, de onde é drenado para o sistema venoso pelo **canal de Schlemm**. A pressão do humor aquoso que, normalmente, é menor que 22 mmHg, determina a pressão intraocular. O **humor vítreo** é um gel composto por fluido extracelular, contendo colágeno e ácido hialurônico; contudo, ao contrário do humor aquoso, sua troca é muito lenta.

Normalmente a luz do alvo visual é focalizada com muita nitidez na retina pela córnea e pelo cristalino,



● **Figura 8-1.** Secção horizontal do olho direito. (Reproduzido de Wall GL: The Vertebrate Eye and Its Adaptive Radiation. Bloomfield Hills, MI, Cranbrook Institute of Science, 1942.)

NA CLÍNICA

Se o humor aquoso não for absorvido adequadamente, ocorrerá aumento da pressão intraocular, condição conhecida como **glaucoma**. Esse aumento na pressão intraocular pode causar cegueira ao impedir o fluxo de sangue para a retina. Além disso, visão embaçada e objetos flutuantes (*floaters*), no humor vítreo, podem alterar o trajeto da luz até a retina, causando visão distorcida.

que curvam ou fazem a refração da luz. A córnea é o principal elemento refrativo do olho, com poder de refração de 43 dioptrias* (D). Entretanto, ao contrário da córnea, o cristalino pode mudar de forma e variar seu poder de refração entre 13 e 26 D. Assim, o cristalino é responsável pelo ajuste do foco ocular. **Ligamentos sensoriais** (ou **fibras zonulares**), que se ligam à parede do olho no corpo ciliar (Fig. 8-1), mantêm o cristalino no lugar. Quando os músculos, no corpo ciliar, estão relaxados, a tensão exercida pelos ligamentos suspensores achata o cristalino. Quando os músculos ciliares se contraem, a tensão nos ligamentos suspensores é reduzida; esse processo permite que o cristalino, elemento com alguma elasticidade, assuma um formato mais esférico. Os músculos ciliares são ativados pelo sistema nervoso parassimpático (pelo nervo oculomotor).

*Uma dioptria descreve o poder de refração de lente, é igual à recíproca do comprimento focal da lente em metros.

Desse modo, o cristalino permite que o olho focalize, ou se acomode, a objetos próximos ou distantes. Por exemplo, quando a luz de alvo visual distante entra no olho normal (em que o músculo do corpo ciliar está relaxado), o alvo é focalizado na retina. Entretanto, se o olho estiver direcionado para um objeto já próximo, inicialmente o foco da luz ocorrerá atrás da retina (*i. e.*, a imagem produzida na retina está embaçada) até que ocorra a acomodação. O músculo do corpo ciliar se contrai e as fibras zonulares se relaxam; a imagem fica mais nítida quando a convexidade do cristalino aumenta como resultado dessas variações musculares.

Apesar de o eixo óptico humano passar pelo ponto nodal do cristalino e atingir a retina em um ponto entre a fóvea e o disco óptico (Fig. 8-1), o olho é direcionado pelo sistema oculomotor para um ponto, no alvo visual, chamado **ponto de fixação**. A luz do ponto de fixação segue pelo eixo óptico e pelo ponto nodal e se focaliza na **fóvea**. A luz do restante do alvo visual atinge a retina que circunda a fóvea.

O foco apropriado da luz na retina não depende apenas do cristalino, mas também da íris, que ajusta a quantidade de luz que entra no olho. Nesse caso, a íris funciona como o diafragma de uma câmera, também controlando a profundidade do campo da imagem e a quantidade de aberração esférica produzida pelo cristalino. Quando a pupila está contraída, a profundidade do campo aumenta e a luz é projetada pela parte central do cristalino, onde a aberração esférica é mínima. A constrição pupilar é ato reflexo que ocorre quando o olho se acomoda para a visão próxima, se adapta à luz intensa ou ambos. Assim, quando a pessoa lê ou faz outro trabalho visual fino, a qualidade da imagem é aumentada pela presença de quantidades adequadas de luz.

NA CLÍNICA

Com o passar dos anos, a elasticidade do cristalino diminui de modo gradual. Consequentemente, a acomodação do cristalino, para a visão de perto, fica, progressivamente, menos eficaz, condição chamada de **presbiopia**. A pessoa jovem pode mudar o poder do cristalino por até 14 D. Entretanto, ao chegar aos 40 anos de idade, a acomodação diminui pela metade e, após os 50 anos, fica reduzida para 2 D ou menos. A presbiopia pode ser corrigida pelo uso de lentes convexas.

Defeitos de foco são caracterizados por discrepância entre o tamanho do globo ocular e o poder refrativo do meio dióptrico. Por exemplo, na **miopia**, as imagens de objetos distantes são focalizadas à frente da retina. Lentes côncavas corrigem esse problema. Por outro lado, na **hipermetropia**, as imagens de objetos distantes são focalizadas atrás da retina; esse problema pode ser corrigido pelo uso de lentes convexas. No **astigmatismo**, ocorre assimetria no raio da curvatura de diferentes meridianos da córnea ou cristalino (ou, às vezes, da retina). O astigmatismo geralmente pode ser corrigido com lentes com raios de curvatura complementares apropriados.

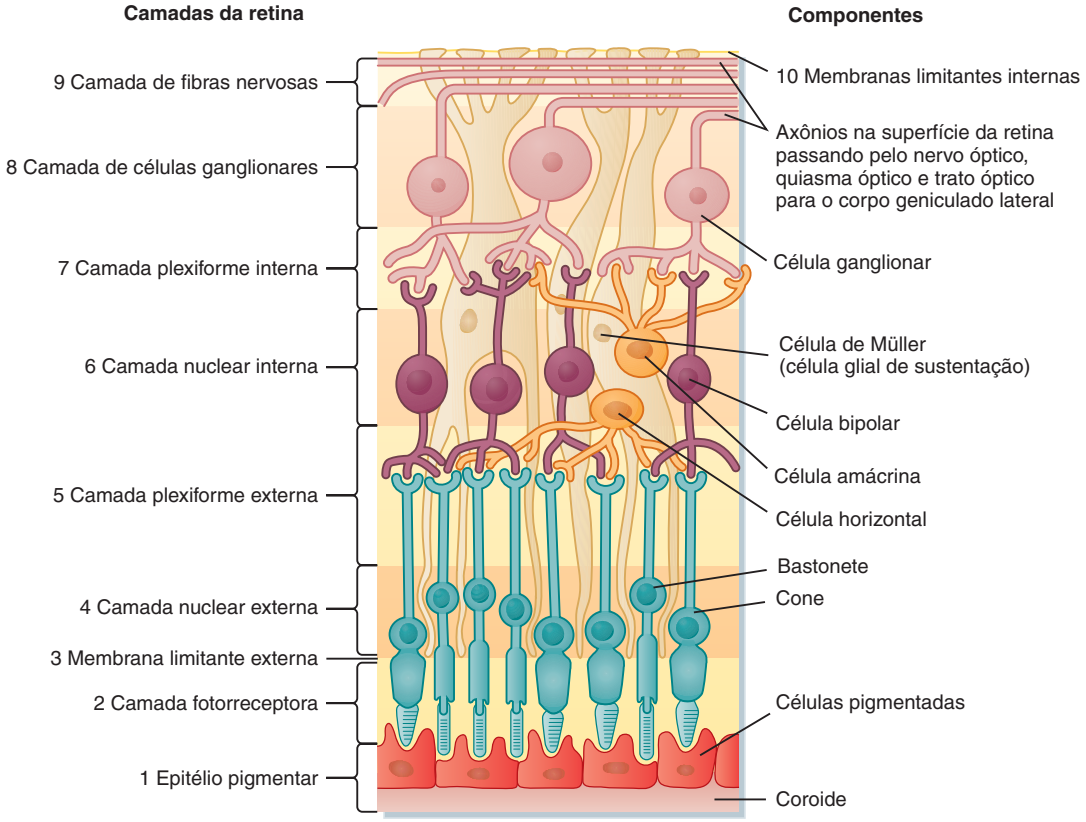
NA CLÍNICA

Em adultos, a junção entre as camadas 1 e 2 da retina representa a superfície de contato entre as paredes anterior e posterior do copo óptico embrionário durante o desenvolvimento, sendo estruturalmente fraca. O descolamento da retina é a separação dessa superfície, que pode causar perda de visão ocasionada pelo deslocamento da retina do plano focal do olho. Ele também pode levar à morte das células fotorreceptoras, mantidas pelo suprimento sanguíneo da coroide (a camada fotorreceptora é avascular). A deterioração do epitélio pigmentar também pode resultar em degeneração macular, perda crítica da visão central de grande acuidade e colorida, sem afetar a visão periférica.

Retina

Camadas da Retina

A Figura 8-2 mostra as 10 camadas da retina. A retina começa com o **epitélio pigmentar** (camada 1), que se encontra por dentro da coroide. As células pigmentadas têm processos semelhantes a tentáculos que se estendem para a **camada fotorreceptora** (camada 2) e circun-



● **Figura 8-2.** Camadas da retina. A luz que atinge a retina vem da parte superior da figura e passa através de todas as camadas superficiais para atingir os bastonetes e cones fotorreceptores.

dam os segmentos externos dos bastonetes e dos cones. Esses processos evitam a dispersão transversal de luz entre os fotorreceptores. Além disso, apresentam função mecânica na manutenção do contato entre as camadas 1 e 2, fazendo com que o epitélio pigmentar (1) forneça nutrientes e remova as escórias dos fotorreceptores; (2) fagocite a porção terminal dos segmentos externos dos bastonetes, que são eliminados continuamente e (3) reconverta o fotopigmento metabolizado à forma em que possa ser usado novamente, depois de ser transportado de volta para os fotorreceptores.

Os raios de luz, originados de partes diferentes do alvo visual, são mapeados nos fotorreceptores da camada 2, ponto a ponto. As células gliais da retina, conhecidas como **células de Müller**, desempenham papel importante na manutenção da geometria interna da retina. As células de Müller apresentam orientação radial, paralela ao trajeto da luz pela retina. As extremidades externas das células de Müller formam junções oclusivas (*tight junctions*) com os segmentos internos dos fotorreceptores. As diversas conexões, entre as células de Müller e os segmentos internos, dão a aparência de camada contínua, a **membrana limitante externa** (camada 3 da retina).

Dentro da membrana limitante externa encontra-se a camada de núcleos chamada **camada nuclear externa** (camada 4 da retina), que contém os corpos celulares e núcleos dos bastonetes e cones. A camada seguinte da retina (camada 5) é chamada **camada plexiforme externa**. Ela contém as sinapses entre os fotorreceptores e os interneurônios da retina, incluindo as células bipolares e horizontais, cujos corpos celulares se encontram na **camada nuclear interna** (camada 6 da retina). Essa camada também contém os corpos celulares de outros interneurônios da retina (as células amácrinas e interplexiformes) e as células de Müller.

A camada seguinte é a camada plexiforme interna (camada 7 da retina). Ela contém as sinapses entre os neurônios da camada nuclear interna da retina, incluindo as células bipolares e amácrinas, e as células ganglionares. A **camada de células ganglionares** forma a camada 8 da retina. Como mencionado acima, as células ganglionares são as células de saída da retina; são seus axônios que transmitem a informação visual para o encéfalo. Esses axônios formam a **camada de fibras ópticas** (camada 9 da retina), passam pela superfície vítrea da retina, evitando a fóvea, e entram no disco óptico, saindo do globo ocular pelo nervo óptico. Os segmentos dos axônios, das células ganglionares, que se encontram na camada de fibras ópticas, não são mielinizados, mas os axônios são mielinizados depois que chegam ao disco óptico. A ausência de mielina nos axônios que cruzam a retina é a especialização que permite que a luz passe através da retina interna com grau mínimo de distorção.

A camada mais interna da retina é a **camada limitante interna** (camada 10). Ela é formada pelos pedículos das células de Müller.

Estrutura dos Fotorreceptores: Bastonetes e Cones

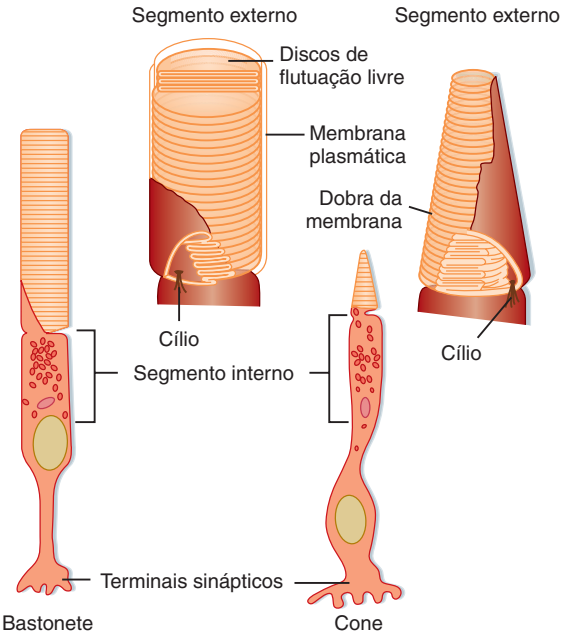
Cada célula fotorreceptora, tanto o bastonete como o cone, é formada por corpo celular (na camada 4), segmento interno e segmento externo, que se estende até a camada 2, e o terminal sináptico, que se projeta para a camada 5 (Fig. 8-3). Os segmentos externos dos cones não são tão compridos quanto os dos bastonetes e contêm pilhas de discos membranosos formados por invaginações da superfície da membrana. Os segmentos externos dos bastonetes são mais compridos e as pilhas de discos membranosos flutuam livremente no segmento externo depois que se desconectam da membrana, quando formados em sua base. Os dois conjuntos de discos são ricos em moléculas de fotopigmento, mas a maior densidade de fotopigmentos dos bastonetes é responsável por sua maior sensibilidade à luz. Apenas um fóton pode desencadear a resposta de um bastonete, enquanto que várias centenas de fótons podem ser necessários para que ocorra resposta dos cones.

Os segmentos internos dos fotorreceptores são conectados aos segmentos externos por um cílio modificado que contém nove pares de microtúbulos, mas não possui os dois pares centrais de microtúbulos da maioria dos cílios. Os segmentos internos contêm diversas organelas, incluindo várias mitocôndrias.

O fotopigmento é sintetizado no segmento interno e incorporado à membrana do segmento externo. Nos bastonetes, o pigmento é inserido novos discos membranosos, que são, então, deslocados distalmente até que sejam, por fim, eliminados no ápice do segmento externo, onde são fagocitados pelas células do epitélio pigmentar. Esse processo determina o formato semelhante a bastão do segmento externo dos bastonetes. Nos cones, o fotopigmento é inserido, aleatoriamente, nas dobras membranosas do segmento externo, mas, ao contrário do que acontece com os bastonetes, não acontece pela liberação da parte superior do segmento externo.

Variações Regionais na Retina

A **mácula lútea** é a área de visão central, sendo caracterizada por discreto espessamento e por coloração pálida. O espessamento se deve à grande concentração



● **Figura 8-3.** Bastonetes e cones. As figuras inferiores mostram as características gerais de um bastonete e de um cone. Os destaques mostram os segmentos externos.

de fotorreceptores e interneurônios, necessários à visão de alta resolução. A palidez é consequência do fato de que tanto as fibras do nervo óptico como os vasos sanguíneos se encontram em torno dessa área.

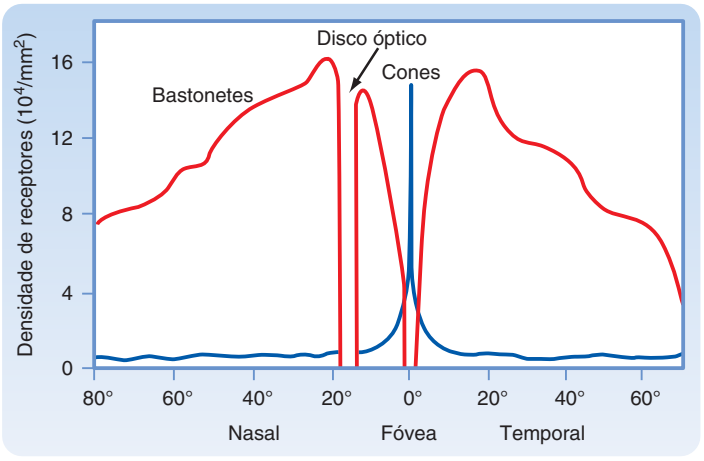
A fóvea, que é uma depressão na mácula lútea, é a região da retina com a maior resolução visual. Consequentemente, a imagem do ponto de fixação é focalizada na fóvea. As camadas da retina na região da fóvea são diferentes porque várias delas parecem ter sido empurradas, lateralmente, para a mácula circundante. Como a luz pode atingir os fotorreceptores da fóvea sem passar pelas camadas internas da retina, a distorção da imagem e a perda de luz são minimizadas. A fóvea tem cones com segmentos externos caracteristicamente longos e finos. Essa forma dos cones permite que exista grande densidade dessas estruturas. De fato, a densidade dos cones é máxima na fóvea e essa grande densidade é responsável pela grande resolução visual, bem como pela alta qualidade da imagem (Fig. 8-4).

O disco óptico não tem fotorreceptores e, consequentemente, não é fotossensível. Portanto, o disco óptico é um "ponto cego" na superfície visual da retina. Normalmente, o indivíduo não está ciente de seu ponto cego, pois a parte correspondente do campo visual pode ser vista pelo olho contralateral e em decorrência de processos psicológicos em que as imagens visuais incompletas tendem a ser percebidas como completas.

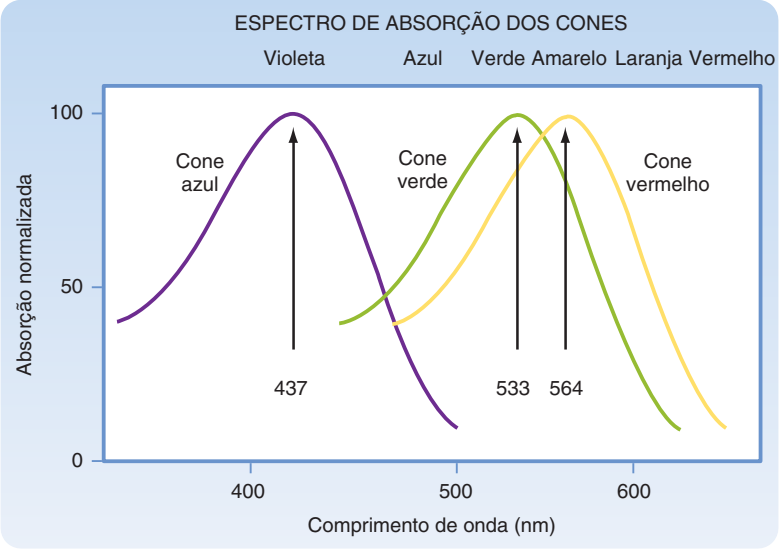
Transdução Visual

A energia luminosa deve ser absorvida para que seja detectada pela retina. A absorção da luz é feita pelos pigmentos visuais, localizados nos segmentos externos dos bastonetes e dos cones. A **rodopsina**, ou púrpura visual (esse nome se deve ao fato de apresentar coloração violácea após a absorção de luz verde ou azul), é o pigmento encontrado nos segmentos externos dos bastonetes e absorve melhor a luz com comprimento de onda de 500 nm. São encontradas três variações de pigmento visual nos cones, cuja melhor absorção ocorre com a luz com comprimentos de onda de 437 nm (azul), 533 nm (verde) ou 564 nm (vermelho). Entretanto, os pigmentos visuais têm amplo espectro de absorção, de forma que existe sobreposição considerável (Fig. 8-5).

A rodopsina é formada quando um isômero retinal, o 11-*cis*-retinal, se combina com uma glicoproteína conhecida como opsina. Quando a rodopsina absorve a luz, ela é elevada para nível de maior energia. Esse aumento de energia causa uma série de alterações químicas que



● **Figura 8-4.** O gráfico apresenta a densidade de cones e bastonetes em função da excentricidade da retina a partir da fóvea. Note que a densidade de cones atinge o pico na fóvea e o pico da densidade de bastonetes está a cerca de 20 graus de excentricidade, não existindo fotorreceptores no disco óptico. (Dados de Cornsweet TN: Visual Perception. New York, Academic Press, 1970.)



● **Figura 8-5.** É apresentada a sensibilidade espectral dos três tipos de pigmentos dos cones da retina humana. Note que as curvas se sobrepõem. (Dados de Squire LR et al. [eds]: Fundamental Neuroscience. San Diego, CA, Academic Press, 2002.)

levam à isomerização do 11-*cis*-retinal para todo-*trans* retinal, a liberação da ligação com a opsina e a conversão do retinal em retinol. A separação do todo-*trans* retinal da opsina causa o branqueamento do pigmento visual, ou seja, o pigmento perde sua cor violácea.

No escuro, os fotorreceptores estão discretamente despolarizados (em cerca de –40 mV), pois os canais de Na^+ controlados pelo GMPc (Fig. 8-6A) presentes em seu segmento externo estão abertos, aumentando, assim, a g_{Na}, e impulsionando o potencial de membrana para o potencial de equilíbrio do Na^+. Esse influxo efetivo de Na^+ resulta em corrente contínua, chamada corrente do escuro. Em consequência dessa despolarização constante, o neurotransmissor glutamato é liberado, de forma continuada, nas sinapses dos bastonetes. A $[Na^+]$ intracelular é mantida em nível estável pela ação da bomba Na^+,K^+-ATPase.

Quando a luz é absorvida, a fotoisomerização da rodopsina ativa uma proteína G chamada **transducina** (Fig. 8-6B). Por sua vez, essa proteína G ativa a **monofosfato cíclico de guanosina fosfodiesterase**, associada aos discos contendo rodopsina, hidrolisando o GMPc a 5'-GMP e reduzindo a concentração de GMPc no citoplasma dos bastonetes. Essa redução de GMPc fecha os canais de Na^+ controlados pelo GMPc, causando a hiperpolarização da membrana do fotorreceptor e reduzindo a liberação de transmissor. Portanto, o GMPc atua como "segundo mensageiro" na tradução da recepção de um fóton pelo fotopigmento em alteração do potencial de membrana.

A extraordinária sensibilidade dos bastonetes, que podem sinalizar a captura de um só fóton, é acentuada por um mecanismo de amplificação, de forma que a fotoativação de apenas uma molécula de rodopsina pode ativar centenas de moléculas de transducina. Além disso, cada molécula de fosfodiesterase hidrolisa

NA CLÍNICA

Como mencionado acima, os axônios das células ganglionares da retina cruzam a retina na camada de fibras ópticas (camada 9) e entram no nervo óptico pelo disco óptico. Os axônios, na camada de fibras ópticas, passam em torno da mácula e da fóvea, bem como dos vasos sanguíneos que suprem as camadas mais internas da retina. O disco óptico pode ser visualizado, no exame físico, por meio de **oftalmoscópio**. O disco normal tem discreta depressão no centro. Alterações na aparência do disco óptico são clinicamente importantes. Por exemplo, a depressão pode estar acentuada pela perda de axônios das células ganglionares **(atrofia óptica)** ou o disco óptico pode apresentar protrusão, decorrente do edema **(edema de papila)** causado pelo aumento da pressão intracraniana.

NO NÍVEL CELULAR

A rodopsina contém um cromóforo chamado retinal, que é um aldeído do **retinol** ou vitamina A. O retinol é derivado dos carotenoides, como o β-caroteno, o pigmento laranja encontrado nas cenouras. Como as outras vitaminas, o retinol não pode ser sintetizado pelos seres humanos, sendo proveniente dos alimentos. Indivíduos com deficiência grave de vitamina A apresentam "cegueira noturna", condição na qual a visão é deficiente em condições de pouca iluminação.

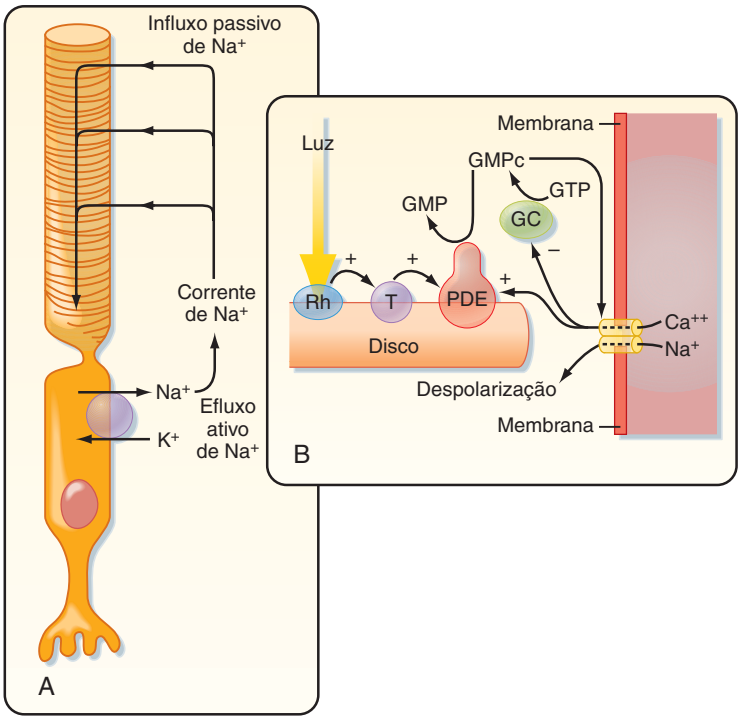


Figura 8-6. **A**, Esquema do bastonete. Estão indicados o fluxo de corrente no escuro e a bomba de Na^+. **B**, Sequência de eventos do segundo mensageiro, que se segue à absorção de luz. GMPc, monofosfato cíclico de guanosina; GC, guanilato ciclase; GTP, trifosfato de guanosina; PDE, fosfodiesterase; Rh, rodopsina; T, transducina.

milhares de moléculas de GMPc por segundo. Eventos semelhantes ocorrem nos cones, mas a hiperpolarização da membrana ocorre bem mais rápido do que nos bastonetes e requer milhares de prótons.

Assim, em todos os fotorreceptores, a captura da energia luminosa leva a (1) hiperpolarização do fotorreceptor e (2) redução da liberação de transmissor. Note que, devido à curta distância entre o local de transdução e a sinapse, a modulação do transmissor é feita sem geração de potencial de ação.

Adaptação Visual

A adaptação permite que a retina ajuste sua sensibilidade a grandes alterações na iluminação do ambiente, como a que ocorre quando se entra em cinema escuro ou, mais tarde, ao sair e encontrar a luz do sol da tarde. A **adaptação à luz** está associada à redução da quantidade de rodopsina e à resultante redução na fotossensibilidade. Na presença de luz, o 11-*cis*-retinal passa por isomerização, para a forma todo-*trans* que, a seguir, se desliga da opsina. Para regenerar a rodopsina, o todo-*trans* retinal é transportado para a camada de células pigmentadas da retina para ser reduzido a retinol, isomerizado e novamente esterificado a 11-*cis*-retinal. Ele é, então, transportado de volta à camada fotorreceptora, captado pelos segmentos externos e recombinado com a opsina para regenerar a rodopsina. A adaptação à luz, que ocorre rapidamente, em questão de segundos, favorece a visão dos cones porque a rodopsina presente nos bastonetes é descorada (separada da opsina) mais rapidamente do que os pigmentos dos cones.

A regeneração dos fotopigmentos também participa da **adaptação ao escuro**, processo que resulta em aumento da sensibilidade visual. Os cones se adaptam, mais rapidamente, ao escuro do que os bastonetes, mas seu limiar de adaptação é relativamente alto. Portanto, os cones não funcionam quando o nível de luz do ambiente é baixo. Em contraste, os bastonetes se adaptam, lentamente, à escuridão, mas sua sensibilidade aumenta. Depois de 10 minutos em aposento escuro, a visão dos bastonetes fica mais sensível do que a visão dos cones.

Pessoas que vão ao cinema, que precisam esperar vários minutos depois de entrar na sala escura antes que possam localizar um lugar vazio, estão familiarizados com a adaptação ao escuro. Apesar de o cinema estar escuro e a visão dos bastonetes estar funcionando, a acuidade visual é baixa e as cores não são distinguidas (a isso se chama visão escotópica). Entretanto, quando o filme é projetado, os cones reassumem sua função (chamada visão fotópica) e a acuidade visual e a visão colorida são restabelecidas.

Visão de Cores

Os três pigmentos visuais nos segmentos externos dos cones têm opsinas que diferem da opsina encontrada na rodopsina. Como resultado dessas diferenças, os três tipos de pigmentos dos cones absorvem melhor a luz de comprimentos de onda diferentes. Apesar de a eficácia dos pigmentos dos cones ser maior, próximo dos comprimentos de ondas violeta, verde e amarelo, eles são chamados de pigmentos azul, verde e vermelho, respectivamente (Fig. 8-5).

De acordo com a **teoria tricromática**, essas diferenças da eficiência da absorção são, presumivelmente, responsáveis pela visão de cores, pois a mistura adequada das três cores pode produzir qualquer cor. Entretanto, também deve existir sistema neural para a análise do brilho da cor, pois a quantidade de luz absorvida pelo pigmento visual, bem como a resposta subsequente da célula, dependem do comprimento de onda e da intensidade da luz (Fig. 8-5). Dois ou três dos pigmentos dos cones podem absorver determinado comprimento de onda, mas a quantidade absorvida por cada um depende de sua eficácia para esse determinado comprimento de onda. Se a intensidade da luz for aumentada (ou diminuída), todos irão absorver mais (ou menos), mas a proporção da absorção entre eles permanecerá constante. Consequentemente, deve haver mecanismo neural para comparar a absorção de luz de comprimentos de onda diferentes, pelos diversos tipos de cones, para que o sistema visual possa distinguir as diferentes cores. São necessários, pelo menos, dois tipos diferentes de cones para a visão colorida. A presença de três tipos diminui a ambiguidade na distinção das cores quando os três absorvem a luz, e assegura que pelo menos dois tipos de cones absorverão a maior parte dos comprimentos de onda da luz visível.

A **teoria de cores oponentes** é baseada nas observações de que determinados pares de cores parecem ativar processos neurais opostos. Verde e vermelho são opostos, assim como amarelo e azul e preto e branco. Por exemplo, se uma área cinza for cercada por anel verde, a área cinza parece adquirir cor avermelhada. Além disso, não existe uma cor vermelha esverdeada ou amarela azulada. Essas observações são apoiadas pelas descobertas de que os neurônios ativados pelo verde são inibidos pelo vermelho; os neurônios excitados pelo azul podem ser, igualmente, inibidos pelo amarelo. Neurônios com essas características estão presentes na retina e em níveis mais elevados da via visual, e parecem aumentar nossa capacidade de ver o contraste entre cores opostas.

Circuito Retiniano

A Figura 8-7 mostra diagrama do circuito básico da retina. Os fotorreceptores (R) fazem sinapse com os dendritos das células bipolares (B) e células horizontais (H) na camada plexiforme externa. As células horizontais fazem sinapses recíprocas com as células bipolares, são eletricamente ligadas a outras células bipolares e recebem informações das células interplexiformes (I). As

NA CLÍNICA

As observações sobre o daltonismo são consistentes com a teoria tricromática. No daltonismo, um distúrbio genético (recessivo ligado ao X), um ou mais mecanismos dos cones são perdidos. As pessoas normais são tricromatas porque seus cones têm três mecanismos. Os indivíduos que perderam um dos mecanismos dos cones são chamados dicromatas. A perda do mecanismo para comprimentos de onda longos resulta na condição chamada protanopia; a perda do sistema para comprimentos de onda médios causa deuteranopia e a perda do sistema para comprimentos de onda curtos causa tritanopia. Os monocromatas perderam os três mecanismos dos cones (ou, em alguns casos, dois deles).

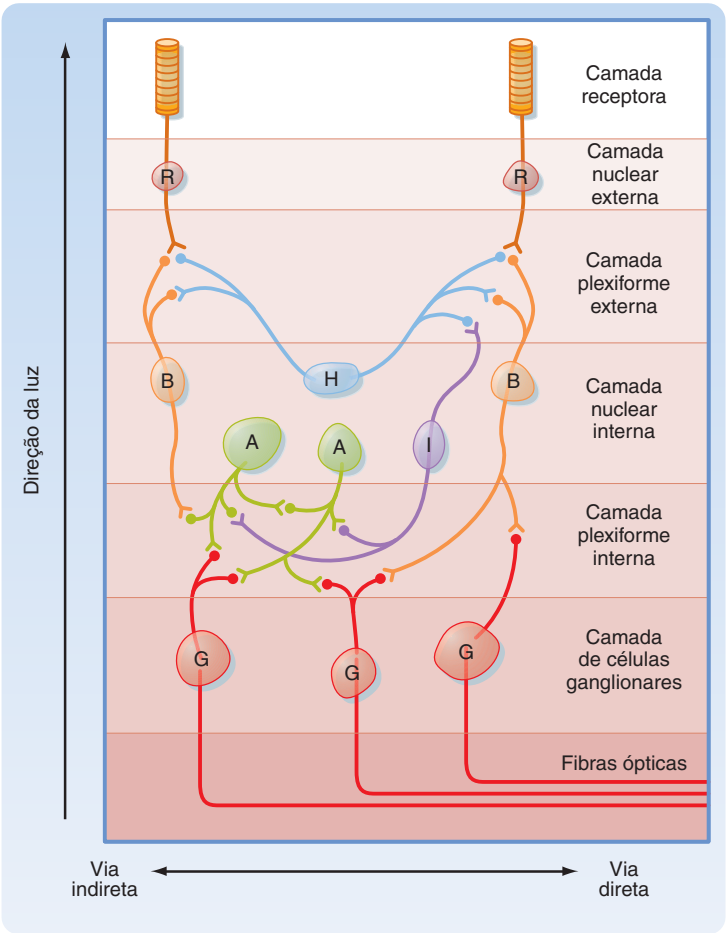
células bipolares fazem sinapse com os dendritos das células ganglionares (G) e com os processos das células amácrinas (A) na camada plexiforme interna. As células amácrinas se conectam com as células ganglionares, outras células amácrinas e células interplexiformes.

Diversas características desse circuito são dignas de nota. O estímulo, para a retina, é dado pela luz que atinge os fotorreceptores. Essa informação é transportada pelos axônios das células ganglionares da retina para o cérebro, sendo processada, na retina, pelos interneurônios. A via mais direta, pela retina, é de um fotorreceptor para uma célula bipolar e depois para uma célula ganglionar (Fig. 8-7). Vias mais indiretas, que permitem o processamento intrarretiniano do sinal, envolvem os fotorreceptores, células bipolares, células amácrinas e células ganglionares, bem como as células horizontais, para fornecer interações laterais entre vias adjacentes. As células interplexiformes permitem que ocorram interações entre as partes mais internas e mais externas da retina.

Contrastes nas Funções das Vias dos Bastonetes e Cones

As vias dos bastonetes e dos cones apresentam diversas diferenças funcionais importantes, baseadas, em parte, nas diferenças em seus mecanismos de fototransdução e no circuito retiniano. Conforme descrito acima, os bastonetes têm mais fotopigmentos e sistema de amplificação de sinal melhor do que o dos cones. Portanto, os bastonetes funcionam melhor no escuro (visão escotópica) e a perda de sua função leva à cegueira noturna. Ademais, todos os bastonetes têm o mesmo fotopigmento e, por isso, não podem sinalizar diferenças de cores. Além disso, como muitos bastonetes convergem para cada célula bipolar, resultando em grandes campos receptivos, eles são incapazes de produzir visão de alta resolução. Por fim, em presença de luz, a maior parte da rodopsina está descolorida e, assim, os bastonetes não funcionam em condições fotópicas.

Os cones têm limiar mais alto para a luz e, assim, não são ativados em condições de pouca luz depois da adaptação ao escuro. Entretanto, eles operam muito bem à luz do dia. Eles são responsáveis pela visão de alta resolução, porque apenas alguns cones convergem para cada célula bipolar. Além do mais, não ocorre convergência na fóvea, onde cada cone faz conexão com uma célula bipolar. Como resultado da reduzida convergência, as vias dos cones têm campos receptivos muito pequenos e podem distinguir estímulos originários de fontes muito próximas entre si. Eles também respondem a estímulos sequenciais com boa resolução temporal. Finalmente, os cones têm três fotopigmentos diferentes. Portanto, eles podem discriminar conteúdos espectrais relativos independentemente de sua intensidade absoluta, sendo, por isso, responsáveis pela visão de cores. A perda da função dos cones resulta em cegueira funcional; a visão dos bastonetes não é suficiente para a visão normal.



● **Figura 8-7.** Circuito básico da retina. A seta à esquerda indica a direção da luz pela retina. A, células amácrinas; B, células bipolares; G, células ganglionares; H, células horizontais; I, células interplexiformes; R, fotorreceptores.

Interações Sinápticas

As distâncias entre os componentes da retina são pequenas. Consequentemente, a liberação modulada de transmissores e potenciais pós-sinápticos são suficientes para a maior parte das atividades nos circuitos sinápticos, e potenciais de ação não são necessários na maioria dos interneurônios. Apenas as células ganglionares e algumas células amácrinas geram potenciais de ação. Não está claro por que as células amácrinas são capazes de gerar potenciais de ação, mas as células ganglionares devem gerá-los para transmitir a informação por distância relativamente longa, da retina para o encéfalo.

Apesar de os potenciais do receptor, nos fotorreceptores, serem hiperpolarizantes, os potenciais sinápticos, na retina, podem ser hiperpolarizantes ou despolarizantes. Eventos hiperpolarizantes reduzem a liberação de neurotransmissor pelos terminais sinápticos dos interneurônios da retina, enquanto eventos despolarizantes aumentam a liberação de neurotransmissor.

Organização do Campo Receptivo

O campo receptivo de fotorreceptor individual é pequeno e circular. A luz, no campo receptivo, hiperpolariza o fotorreceptor, fazendo com que libere menos neurotransmissor. Os campos receptivos dos fotorreceptores e dos interneurônios retinianos determinam os campos receptivos das células ganglionares da retina, para as quais suas atividades convergem. As características dos campos receptivos das células ganglionares da retina representam etapa importante no processamento da informação visual, pois é a informação processada, sobre os eventos visuais, que é enviada ao encéfalo.

Uma célula bipolar que recebe informações de fotorreceptor pode ter um de dois tipos de campo receptivo, como pode ser visto na Figura 8-8. Ambos são descritos como tendo organização centro-ânulo, em que a luz que atinge a região central do campo receptivo excita ou inibe a célula, enquanto a luz que atinge a região anular, que cerca a região central, tem o efeito contrário. O campo receptivo com região excitatória central cercada por anel inibidor é chamado de **campo receptivo tipo *on-center off-surround*** (Fig. 8-8, *A* a *E*). Células bipolares com esse tipo de campo receptivo são descritas como células bipolares *on*. O outro tipo de campo receptivo tem uma organização ***off-center***, ***on-surround***, o que caracteriza as células bipolares *off* (Fig. 8-8, *F* a *J*).

Os campos receptivos das células bipolares dependem da informação recebida dos fotorreceptores e das células horizontais. O neurotransmissor utilizado na via retiniana, das células fotorreceptoras para as células bipolares e células horizontais, é o aminoácido excitatório ácido glutâmico. Aminoácidos excitatórios despolarizam as células bipolares *off*, assim como as células horizontais, pela ativação dos receptores ionotrópicos para o glutamato. Elas são chamadas de células bipolares *off* porque, quando a luz é removida do centro do campo receptivo, o fotorreceptor é despolarizado e libera mais glutamato para despolarizar a célula bipolar. Em contraste, as células bipolares *on* têm receptores metabotrópicos para o glutamato que fecham seus canais de Na^+ e, portanto, as células bipolares *on* são despolarizadas pela presença de luz devido à redução na liberação de glutamato, que resulta em aumento do influxo de Na^+.

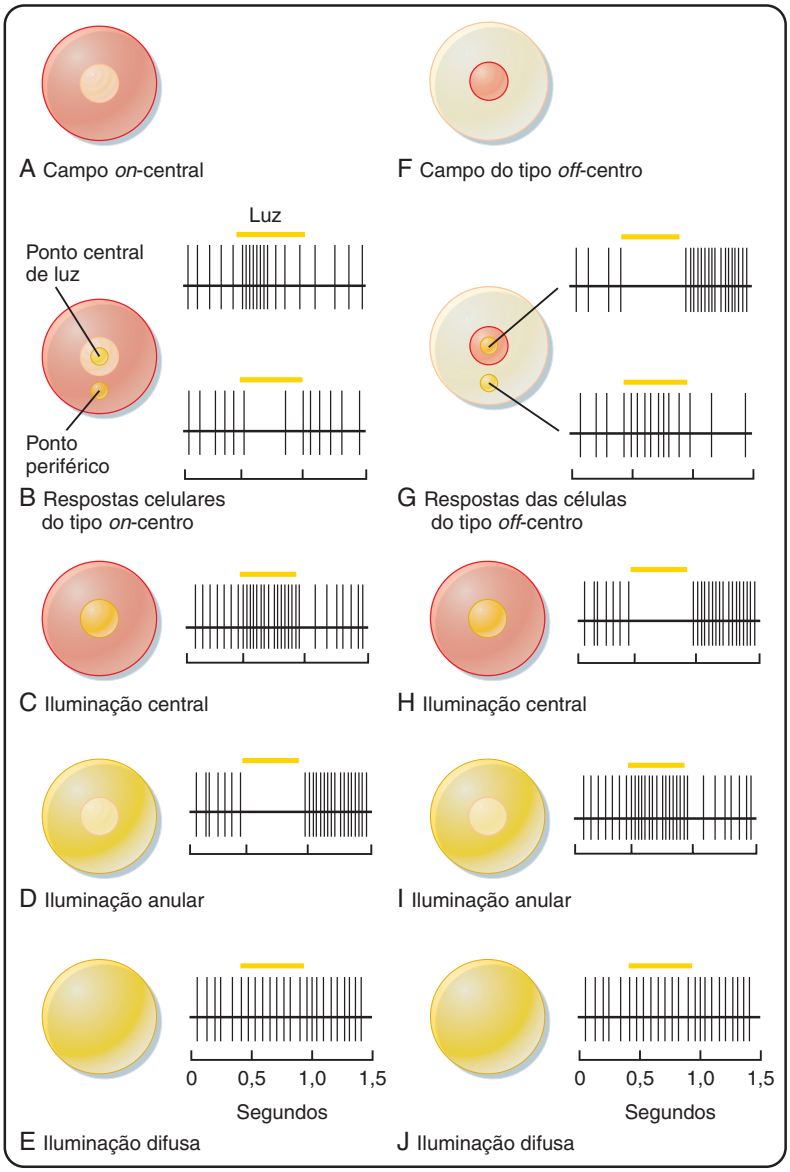
Em outras palavras, se o neurotransmissor, liberado de forma tônica pelo fotorreceptor, hiperpolariza a célula bipolar, a absorção da luz irá hiperpolarizar o fotorreceptor e, consequentemente, reduzir a liberação do neurotransmissor; a célula bipolar *on* será despolarizada (desinibida), ficando excitada. Por outro lado, o neurotransmissor, liberado de forma tônica pelo fotorreceptor, despolariza a célula bipolar *off* que será hiperpolarizada (inibida) pela iluminação central.

A propriedade central dos campos receptivos das células bipolares se deve ao fato de que apenas alguns fotorreceptores são diretamente conectados. A resposta antagônica, que cerca o campo central, ocorre porque a luz atinge fotorreceptores adjacentes, o que altera a atividade das células horizontais. Essa via, pelas células horizontais, resulta em resposta que é oposta à produzida diretamente pelos fotorreceptores, que são os intermediários da resposta central. Isso se baseia no fato de que as células horizontais, assim como as células bipolares do tipo *off*, são hiperpolarizadas em presença de luz e, como são eletricamente interligadas por junções comunicantes, seus campos receptivos são muito grandes. A iluminação no ânulo periférico do campo receptivo de célula bipolar (como por um anel que não afeta o fotorreceptor ao qual está diretamente conectado) estimula fotorreceptores adjacentes e hiperpolariza as células horizontais. As células horizontais hiperpolarizadas liberam menos glutamato nas células bipolares e fotorreceptores. Isso tende a despolarizar os fotorreceptores e mimetiza a escuridão, de forma que as células bipolares do tipo *on* são inibidas e as células do tipo *off* são excitadas (Fig. 8-8).

As células bipolares podem não apresentar resposta a grandes áreas de iluminação ou à iluminação difusa, impingem tanto os receptores que causam a resposta periférica quanto os responsáveis pela resposta central devido às ações opostas do centro e do ânulo (Fig. 8-8, *E*, *J*). Assim, as células bipolares podem não sinalizar variações da intensidade da luz que atinge grande área da retina. Por outro lado, pequeno ponto de luz movendo-se pelo campo receptivo pode alterar sequencial e intensamente a atividade da célula bipolar conforme a luz cruza o campo receptivo do ânulo para o centro e de volta para o ânulo. Isso demonstra que as células bipolares respondem melhor ao contraste local dos estímulos e atuam como detectores de contrastes.

As células amácrinas recebem informações de diversas combinações de células bipolares dos tipos *on* e *off*. Portanto, seus campos receptivos representam a mistura de regiões *on* e *off*. Existem diversos tipos diferentes de células amácrinas e elas podem usar, pelo menos, oito neurotransmissores diferentes. Consequentemente, a contribuição dessas células para o processamento visual é complexa.

As células ganglionares podem receber informação predominantemente das células bipolares ou das células amácrinas, ou informações mistas das células amácrinas e bipolares. Quando as informações das células amácrinas predominam, os campos receptivos das células ganglionares tendem a ser difusos, sendo excitatórios ou inibidores. A maioria das células ganglionares é dominada pelas informações das células bipolares e apresenta organização centro-ânulo semelhante à das células bipolares.



● **Figura 8-8.** Campos receptivos das células bipolares tipo *on*-centro (**A**) e *off*-centro (**F**) e suas respostas à iluminação central (**B, C** e **G, H**), anelar (**B, D** e **G, I**) e difusa (**E, J**) em seus campos receptivos. (Reproduzido de Squire LR et al [eds]: Fundamental Neuroscience. San Diego, CA, Academic Press, 2002.)

Células P, M e W

Estudos em primatas demonstraram que as células ganglionares podem ser divididas em três tipos gerais, chamados **células P, células M** e **células W**. As células P e M formam grupos bem homogêneos, enquanto as células W são heterogêneas. As células P são assim chamadas porque se projetam para as camadas parvocelulares do NGL, enquanto as células M se projetam para as camadas magnocelulares do NGL. As células P e M possuem campos receptivos centro-ânulo; em consequência, elas são, presumivelmente, controladas pelas células bipolares. As células W também podem ter campos receptivos centro-ânulo, mas muitas delas têm campos receptivos grandes e difusos (que correspondem a campos dendríticos extensos) e axônios de condução lenta, e apresentam fraca resposta aos estímulos visuais. Elas são, provavelmente, influenciadas pelas vias das células amácrinas, mas sabe-se menos sobre elas do que sobre as células M e P.

As diferenças fisiológicas entre essas células correspondem a diferenças morfológicas (Tabela 8-1). Por exemplo, as células P têm campos receptivos pequenos (correspondendo a árvores dendríticas menores) e axônios de condução mais lenta do que as células M. Além disso, as células P apresentam resposta linear em seu campo receptivo; ou seja, elas respondem com descarga sustentada, tônica, de potenciais de ação à iluminação continuada, mas não sinalizam alterações do padrão da iluminação, desde que o nível da iluminação se mantenha constante. Portanto, um pequeno objeto que entre na porção central do campo receptivo de célula P modificará sua descarga, mas o movimento contínuo dentro do campo não é sinalizado. As células P respondem de maneira diferente à luz de comprimentos de onda diferentes. Como existem cones azuis, verdes e vermelhos, são possíveis muitas combinações de cores, mas demonstrou-se que as células P só apresentam respostas opostas ao vermelho e verde ou ao azul e amarelo (combinação de vermelho e verde). Elas podem apresentar antagonismo centro-ânulo em que uma cor excita o centro, enquanto a outra inibe o ânulo (ou vice-versa) ou uma cor pode excitar todo o campo receptivo enquanto

Tabela 8-1. Propriedades das Células Ganglionares da Retina

Propriedades	Células P	Células M	Células W
Corpo celular e axônio	Tamanho médio	Grande	Pequeno
Árvore dendrítica	Restrita	Extensa	Extensa
Campo receptivo			
Dimensão	Pequeno	Médio	Grande
Organização	Centro-ânulo	Centro-ânulo	Difuso Resposta pouco eficaz
Adaptação	Tônica	Fásica	
Linearidade	Linear	Não linear	
Comprimento de onda	Sensível	Insensível	Insensível
Luminosidade	Insensível	Sensível	Sensível

outra o inibe (p. ex., R+G – descreve uma célula que é excitada pelo vermelho e inibida pelo verde). Esses mecanismos podem reduzir, acentuadamente, a ambiguidade na detecção de cores, causada pela superposição da sensibilidade dos cones à cor, e podem ser substrato para as observações do processo de oposição.

Por outro lado, as células M respondem com disparos fásicos de potenciais de ação à redistribuição de luz, como a causada pelo movimento de um objeto em seus grandes campos receptivos. Essas células não são sensíveis às diferenças de comprimentos de onda, mas são mais sensíveis à luminosidade do que as células P.

Portanto, a via de saída da retina consiste, primariamente, em axônios das células ganglionares de (1) células P lineares sustentadas, com campos receptivos pequenos, que transportam informações sobre cor, forma e detalhes finos e (2) células M não lineares, fásicas, com campos receptivos maiores, que transportam a informação sobre iluminação e movimento. Esses dois tipos de células apresentam variedades do tipo *on* e *off*.

A Via Visual

As células ganglionares da retina transmitem a informação para o encéfalo por meio do nervo óptico, do quiasma óptico e do trato óptico. A Figura 8-9 mostra o relacionamento entre o alvo visual (seta), a imagem retiniana do alvo nos dois olhos e as projeções das células ganglionares da retina para os dois hemisférios cerebrais. Os olhos, os nervos ópticos, o quiasma óptico e o trato são vistos de cima.

O alvo visual, uma seta, está no campo visual dos dois olhos (Fig. 8-9) e, nesse caso, tão longo que se estende aos segmentos monoculares de cada retina (*i. e.*, uma extremidade do alvo só pode ser vista por um olho e a outra extremidade pelo outro olho). O círculo sombreado no centro do alvo mostra o ponto de fixação. A imagem do alvo é invertida nas retinas pelo cristalino. A metade esquerda do alvo visual é representada na retina nasal do olho esquerdo e na retina temporal do olho direito. Portanto, o campo visual esquerdo é visto pela retina nasal esquerda e pela retina temporal direita. O mesmo ocorre com a metade direita do alvo visual, que é representada e vista pela retina temporal esquer-

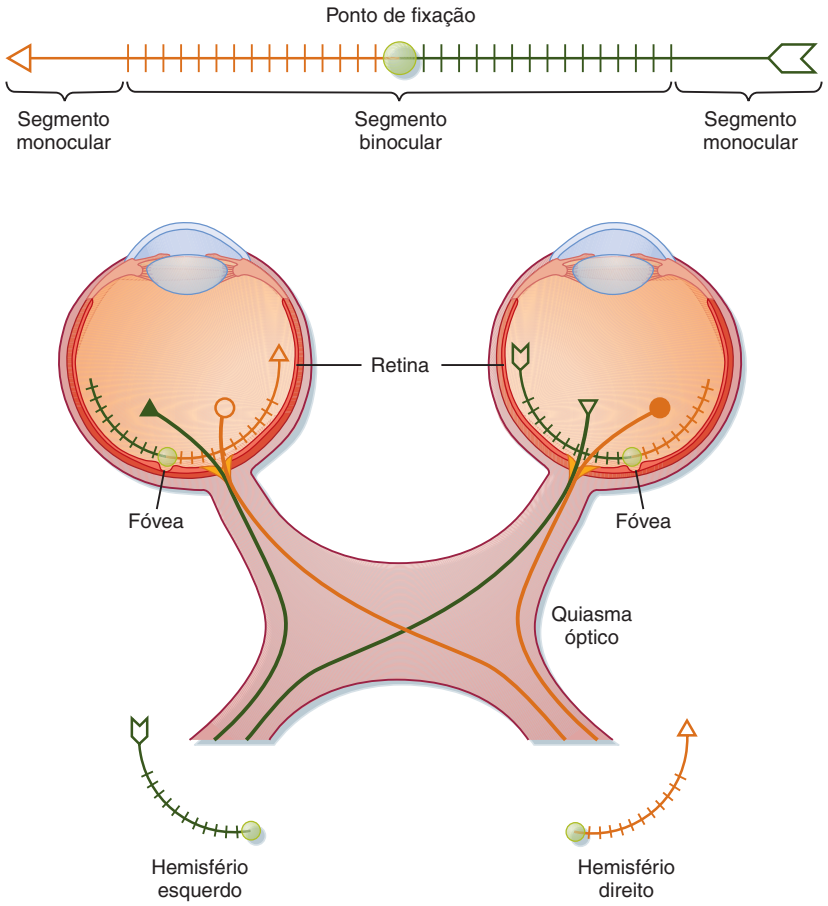


Figura 8-9. Relacionamento entre um alvo visual, sua imagem na retina dos dois olhos e as projeções das células ganglionares que transportam a informação visual dessas imagens. A imagem é tão grande que se estende para os segmentos monoculares dos olhos, onde a imagem é vista apenas por um olho. Note que toda a informação do campo visual esquerdo, dos dois olhos, é transmitida para o lado direito do cérebro e a informação sobre o campo visual direito é transportada para o lado esquerdo.

da e pela retina nasal direita. Também ocorre inversão no eixo vertical, em que a porção superior do campo visual é representada na retina inferior e vice-versa.

As projeções das células ganglionares da retina podem ser cruzadas ou não, dependendo de sua localização na retina (Fig. 8-9). Os axônios da parte temporal de cada retina passam pelo nervo óptico, pela parte lateral do quiasma óptico, pelo trato óptico ipsilateral, e terminam no lado ipsilateral do cérebro. Os axônios da porção nasal de cada retina passam pelo nervo óptico, cruzam para o lado oposto no quiasma óptico, seguem pelo trato óptico contralateral e terminam no lado contralateral do cérebro. Essa disposição resulta na representação de objetos presentes no campo visual esquerdo no lado direito do cérebro e dos presentes no campo visual direito no lado esquerdo do cérebro (Fig. 8-10).

Os axônios das células ganglionares da retina podem fazer sinapse em diversos núcleos do cérebro, mas o principal alvo para a visão é o NGL do tálamo. Por sua vez, o NGL se projeta para o **córtex visual primário**, ou **córtex estriado**, pelas **radiações ópticas**. As radiações ópticas se abrem como um leque e as fibras que transportam as informações da metade inferior das hemirretinas apropriadas (e, consequentemente, a porção superior do campo visual contralateral) se projetam para o **giro lingual**, localizado na superfície medial do lobo occipital, logo abaixo da fissura calcarina. Os axônios, nas radiações ópticas, que representam o campo visual inferior contralateral, se projetam para o **cúneo** adjacente, localizado imediatamente acima da fissura calcarina. Juntas, as porções desses dois giros, que se alinham e fazem fronteira com a fissura calcarina, constituem o córtex visual primário (ou área 17) (Fig. 8-10).

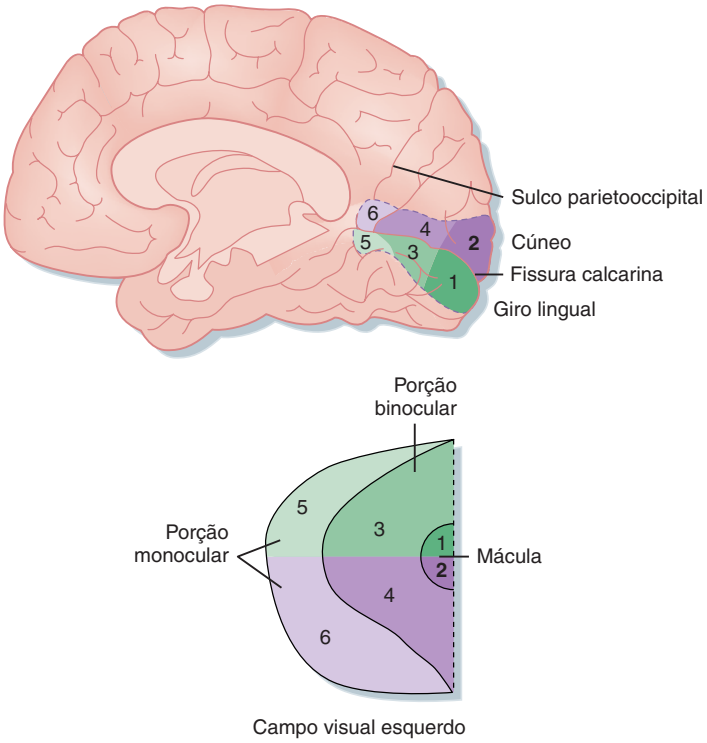
Além disso, a representação da mácula ocupa a maior porção e a mais posterior de ambos os giros, progressivamente com mais retina periférica projetada para as porções mais anteriores desses giros. De maneira geral, existe mapeamento ponto a ponto das áreas da retina na superfície do córtex estriado.

NA CLÍNICA

A interrupção da via visual, em qualquer nível, causa defeito na parte apropriada do campo visual (Fig. 8-9). Por exemplo, pequena lesão na retina resultaria em ponto cego **(escotoma)** naquele olho, enquanto lesão semelhante no córtex estriado produziria escotomas nos dois olhos. A interrupção do nervo óptico, em um lado, causa cegueira ipsilateral. Dano às fibras do nervo óptico que se cruzam no quiasma óptico leva à perda da visão temporal nos dois olhos; essa condição é conhecida como **hemianopsia bitemporal** e ocorre porque as fibras que se cruzam originam-se de células ganglionares na metade nasal de cada retina. Lesão em todo o trato óptico, no NGL, nas radiações ópticas ou no córtex visual, em um lado, causa **hemianopsia homônima**, ou seja, a perda da visão em todo o campo visual contralateral. Lesões parciais resultam em defeitos parciais do campo visual. Por exemplo, lesão do giro lingual causa **quadrantanopsia homônima** superior, que representa a perda da visão na porção superior do campo visual contralateral.

Núcleo Geniculado Lateral

O NGL é uma estrutura em camadas. As duas primeiras camadas, que contêm neurônios grandes, são chamadas camadas magnocelulares. As outras quatro camadas são as camadas parvocelulares. Existe projeção ponto



● **Figura 8-10.** As informações sobre o campo visual esquerdo são transmitidas pelo NGL para o córtex visual primário do hemisfério direito, como mapa retinotópico ponto a ponto. A representação de cada parte do campo visual é proporcional ao número de axônios com campos receptivos presentes nessa parte do campo visual. O resultado é que a área de representação macular (próxima ao pólo occipital) é maior do que a do restante dos campos binocular e monocular. Note que a porção inferior do campo visual é representada no cúneo, acima da fissura calcarina, e a metade superior do campo visual é representada no giro lingual, abaixo da fissura. (Reproduzido de Purves D et al [eds]: Neuroscience, 3rd ed. Sunderland, MA, Sinauer, 2004.)

a ponto da retina no NGL. Assim, esse núcleo tem um mapa retinotópico. As células que representam uma determinada localização retiniana estão alinhadas ao longo de linhas de projeção que podem ser desenhadas através das camadas do NGL.

A projeção de cada olho é distribuída a três camadas do NGL, uma das camadas magnocelulares (as camadas 1 e 2 recebem as informações das células M) e duas camadas parvocelulares (as camadas 3 e 6 recebem as informações das células P). As células ganglionares codificadas por cor se projetam para um grupo de células entre as principais camadas, as zonas intralaminares. Portanto, as propriedades dos neurônios do NGL são muito semelhantes às das células ganglionares da retina. Por exemplo, seus neurônios podem ser classificados como células P ou M e têm campos receptivos dos tipos *on* ou *off*.

O NGL também recebe informações das áreas visuais do córtex cerebral, do núcleo reticular do tálamo e de diversos núcleos da formação reticular do tronco cerebral. A atividade dos neurônios de projeção desse núcleo é inibida por interneurônios no NGL e no núcleo reticular do tálamo. Essas células usam o ácido γ-aminobutírico (GABA) como neurotransmissor inibidor. Além disso, a atividade dos neurônios do NGL é influenciada por vias corticofugas e por neurônios do tronco cerebral que usam monoaminas como transmissores. Esses sistemas de controle filtram a informação visual e podem ser importantes para a atenção seletiva.

Córtex Estriado

A via geniculoestriada termina, em sua maior parte, na camada 4 do córtex estriado (Fig. 8-11) com a segregação das células M e P em subcamadas separadas, 4Cα e 4Cβ, respectivamente, enquanto a projeção da porção intralaminar do NGL termina nas chamadas bolhas (*blobs*) nas camadas 2 e 3. Da mesma maneira, os axônios que representam um olho ou o outro terminam na camada 4C em pequenas áreas alternadas que definem colunas de dominância ocular. Neurônios corticais, em cada uma dessas colunas, respondem, preferencialmente, às informações de um olho, Próximo ao limite entre duas **colunas de dominância ocular**, os neurônios respondem igualmente a informações dos dois olhos.

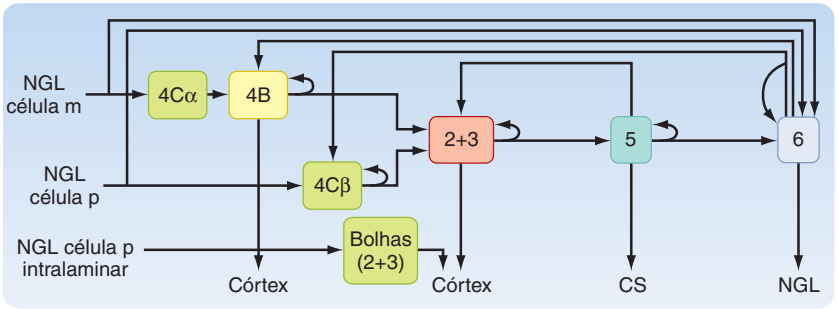
Assim como o NGL, o córtex estriado contém mapa retinotópico (na realidade, são dois mapas retinotópicos entrelaçados, um para cada olho). A mácula é representada por região relativamente grande em comparação com o resto da retina. A representação da mácula se estende anteriormente, a partir do polo occipital, por cerca de um terço da extensão do córtex estriado (Fig. 8-10).

Os campos receptivos dos neurônios, no córtex estriado, exceto os das células monoculares na camada 4C, são mais complexos do que os dos neurônios do NGL. Os neurônios, em outras camadas, podem ser binoculares e responder aos estímulos dos dois olhos, apesar de a informação recebida de um olho geralmente dominar (Capítulo 10). Além disso, os neurônios corticais fora da camada 4C frequentemente apresentam **seletividade de orientação** (*i. e.*, eles respondem melhor quando o estímulo, como barra ou margem, apresenta orientação e posicionamento determinados) (Fig. 8-12). Essas "células simples" parecem responder como se tivessem recebido informações de células cujos campos receptivos concêntricos centro-ânulo estão dispostos de tal forma que seus centros *on* estão alinhados em linha cercada por regiões antagonistas. Neurônios corticais "complexos" são semelhantes às células "simples", pois apresentam orientação específica, mas, ao invés de apresentarem zonas excitatórias e inibidoras lado a lado, elas respondem melhor à determinada orientação do estímulo em qualquer parte de seu campo receptivo. Elas também podem apresentar **seletividade de direção**; ou seja, elas podem responder quando o estímulo é movido em uma direção, mas não quando é movido na direção oposta (Fig. 8-12). Pode-se imaginar o campo receptivo de uma célula "complexa" como combinação de células "simples" adjacentes, com seletividades de orientação semelhantes. Como esses neurônios, em determinada região do córtex, tendem a apresentar a mesma seletividade de orientação, considera-se que elas formem uma coluna de orientação (Fig. 8-13).

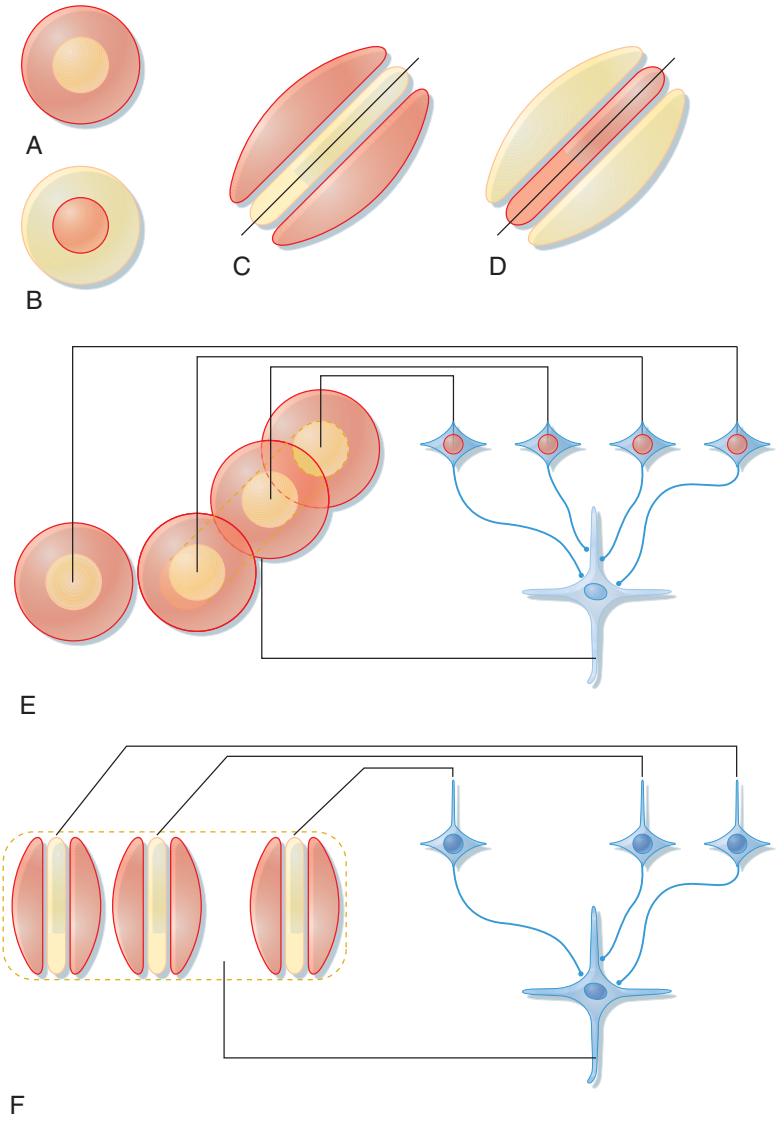
Entretanto, essa classificação não leva em consideração as vias distintas das células P e M. Presumivelmente, vias paralelas de células P e M contribuem para a complexidade da organização cortical visual. A organização cortical do campo receptivo depende de processamentos em série e em paralelo.

A **estereopsia** é definida como a profundidade de percepção binocular e parece depender de diferenças discretas nas imagens retinianas formadas nos dois olhos. Tais disparidades fornecem perspectivas diferentes que dão indicações visuais sobre a profundidade. A estereopsia só é útil para objetos que estão relativamente próximos. Tal percepção deve ser função cortical, porque depende da convergência de informação dos dois olhos. Indicações de profundidade também estão disponíveis quando apenas um olho é usado. Por exemplo, o cérebro interpreta a distância de acordo com o tamanho relativo de objetos familiares.

Como discutido acima, a visão de cores depende da presença de três tipos diferentes de cones na retina, bem como de neurônios, na via visual, que apresentam



● **Figura 8-11.** Diagrama do fluxo de informação visual do NGL para o córtex visual e sua projeção para o córtex extraestriado. M, via magnocelular; P, área parvocelular. (Reproduzido de Squire LR et al [eds]: Fundamental Neuroscience. San Diego, CA, Academic Press, 2002.)



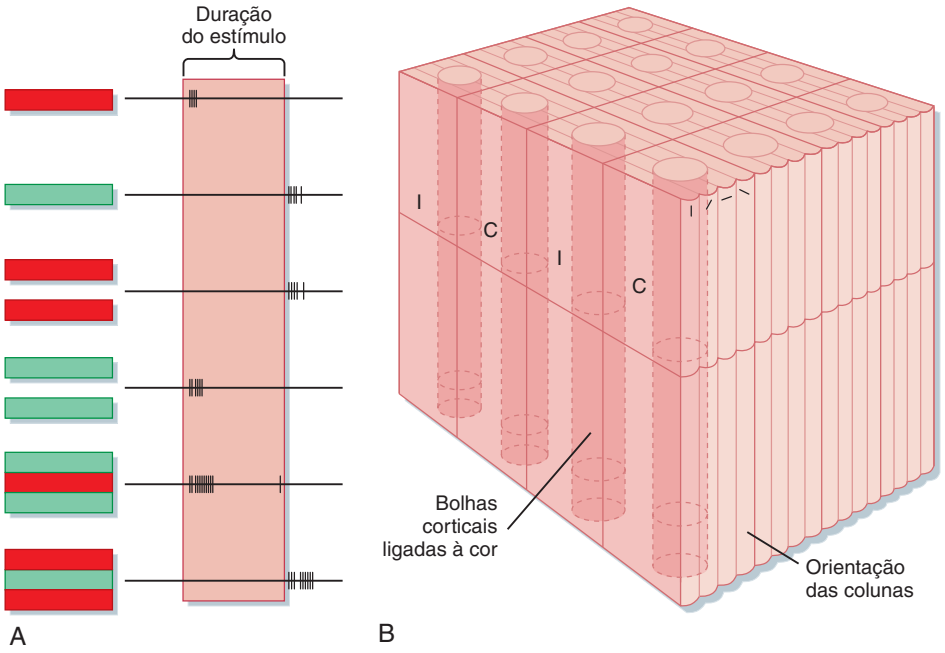
● **Figura 8-12.** Campos receptivos simples e complexos no córtex visual podem ser gerados a partir de diversas informações de campos concêntricos. **A** e **B** representam informações *on* e *off*. Se três células *on* (**A**) com campos receptivos adjacentes convergirem sobre um neurônio cortical (**E**), esse neurônio, uma célula simples, responderá melhor a uma barra longa de estímulo em localização e orientação específicas (**C**). Para três informações *off* (**B**), o campo receptivo resultante é mostrado em **D**. A convergência de diversas células simples em outro neurônio cortical (**F**) resultaria em célula complexa que responde melhor a uma barra de estímulo com orientação específica que pode ser colocada em qualquer lugar do seu campo receptivo. (Reproduzido de Squire LR et al [eds]: Fundamental Neuroscience. San Diego, CA, Academic Press, 2002.)

oposição espectral. As células ganglionares da retina, neurônios do NGL e algumas células P apresentam propriedades de oposição espectral. Os neurônios de oposição espectral, no córtex estriado, encontram-se em "bolhas" corticais e apresentam dupla oposição, na qual tanto o centro quanto a periferia respondem antagonisticamente a duas cores. A Figura 8-13, *A* apresenta essa célula com R+G– (Vermelho+Verde–) no centro e R–G+ (Vermelho–Verde+) no ânulo. A Figura 8-13, *B*, apresenta a relação entre a dominância ocular, as colunas de orientação e as bolhas corticais de cor.

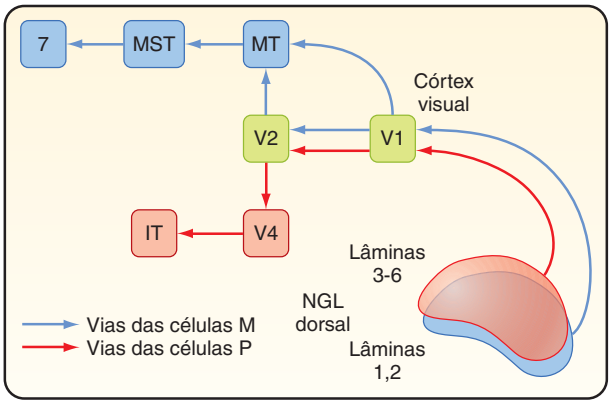
Córtex Visual Extraestriado

Em estudos em animais, identificaram-se pelo menos 25 áreas visuais diferentes no córtex cerebral, além do córtex estriado (área 17 ou V1). As áreas extraestriados incluem várias vias paralelas diferentes de processamento visual. A via P se origina nas células P e atua no reconhecimento da forma e da cor. Algumas das estruturas corticais da via P incluem as camadas 3 a 6 do NGL, camada 4Cb do córtex estriado, V4 (área 19 de Brodmann) e diversas áreas na região temporal inferior (Fig. 8-14). O processamento da forma inclui o reconhecimento de padrões visuais complexos, como faces. A informação sobre cor é processada separadamente da forma. A via M se origina nas células M e atua na detecção do movimento e no controle do movimento dos olhos. Estruturas corticais, na via M, incluem as camadas 4B e 4Ca do córtex estriado e áreas MT (temporal medial) e MST (temporal medial superior) na porção lateral do lobo temporal, bem como a área 7a do lobo parietal (Fig. 8-14). As vias P e M contribuem para a percepção de profundidade.

A separação das vias M e P da retina, passando pelo tálamo e por todas as regiões corticais, leva ao questionamento de como todas as partes são combinadas para formar as imagens bem delineadas e coerentes dos eventos, objetos e pessoas que vemos. Parece improvável que todos os componentes que representem uma percepção, como reconhecer um rosto e identificá-lo como pertencendo a uma pessoa conhecida, de alguma forma convirja para um só neurônio que irá reconhecer as informações. O processo pelo qual chegamos a essa "união" de diversos elementos em uma percepção é desconhecido, mas uma hipótese é a de que ela seria obtida pela sincronização temporal de diversos eventos neurais distribuídos anatomicamente.



● **Figura 8-13.** **A**, O campo receptivo e as respostas de neurônio no córtex estriado que responde a diversas combinações de barras vermelhas e verdes. A melhor resposta *on* foi a uma barra vermelha ladeada por duas barras verdes. **B**, Diagrama da disposição colunar do córtex visual. Colunas de dominância ocular são indicadas por I (para ipsilateral) e C (para contralateral). A orientação das colunas está indicada por colunas menores marcadas com barras verticais curtas em diversos ângulos. As bolhas corticais contêm neurônios semelhantes aos da figura **A** com campos receptivos espectrais opostos.



● **Figura 8-14.** Distribuição da influência das células P e M nas diversas áreas do córtex visual. IT, área temporal inferior; MST, área temporal medial superior; MT, área temporal medial; V1, córtex estriado; V2, V4, áreas visuais mais elevadas.

NA CLÍNICA

Lesões do córtex visual extraestriado podem produzir vários déficits. Lesões bilaterais do córtex temporal inferior podem resultar em incapacidade de distinguir cores **(acromatopsia)** ou de reconhecer o rosto das pessoas, mesmo de familiares próximos **(prosopagnosia)**. Lesão na área MT ou MST pode interferir na detecção de movimentos e nos movimentos dos olhos.

Outras Vias Visuais

Colículo Superior

O colículo superior do mesencéfalo é uma estrutura em camadas. As três camadas mais superficiais estão envolvidas, exclusivamente, no processamento visual, enquanto as camadas mais profundas recebem informações multimodais dos sistemas somatossensoriais e auditivo, assim como do sistema visual, especialmente das áreas corticais envolvidas nos movimentos oculares (Capítulo 9).

Os neurônios das camadas superficiais do colículo superior recebem projeção das células ganglionares da retina e estão organizados em mapa retinotópico. Os neurônios coliculares são, particularmente, sensíveis a estímulos de movimentos rápidos em determinada direção. A maioria das células recebe informações binoculares, mas não tem seletividade de orientação. As células ganglionares incluem tanto as células W quanto as células M (mas não as células P), e estão localizadas, principalmente, na retina nasal contralateral. Os neurônios das camadas superficiais do colículo superior também recebem projeções do córtex visual, incluindo o córtex estriado. A alça cortical envolve os neurônios ativados pelas células M. Por sua vez, as camadas superficiais do colículo superior se projetam para diversos núcleos talâmicos (pulvinar, NGL) e estão ligadas, indiretamente, a grandes áreas do córtex visual.

As camadas profundas do colículo superior recebem conexões das vias somatossensoriais e auditiva, além de informações visuais das camadas superficiais. Portanto, as camadas profundas do colículo superior contêm mapas somatotópicos e retinotópicos sobrepostos, assim como um mapa espacial do som. Por exemplo, área que receba informação sobre o campo visual contralateral também recebe informações sobre sons originários do espaço auditivo contralateral e informações sobre estímulos somáticos aplicados à superfície contralateral do corpo. Além disso, as camadas profundas do colículo superior têm um mapa motor que controla a posição dos olhos e da cabeça. Por exemplo, a ativação dos neurônios do colículo superior por alvo visual resulta no movimento dos olhos para centralizar o alvo

visual na fóvea. Dessa maneira, o colículo superior está envolvido nas respostas reflexas ao aparecimento de objeto estranho ou ameaçador em seu campo visual. Da mesma maneira, um som ou contato súbito com o corpo desencadeará movimentos oculares e da cabeça apropriados para permitir a visualização da fonte do estímulo. As vias descendentes incluem conexões com o sistema oculomotor e medula por meio do trato tectoespinal. Ver o Capítulo 9 para informações sobre o papel do colículo superior nos movimentos oculares.

Outra projeção retiniana é a que vai para o **pré-tecto**, cuja ativação bilateral dos neurônios parassimpáticos pré-ganglionares, no **núcleo de Edinger-Westphal**, leva à constrição da pupila no reflexo pupilar à luz. As áreas pré-tectais também estão interligadas pela comissura posterior e, portanto, o reflexo causa constrição pupilar ipsilateral (direta) e contralateral (consensual) quando se ilumina um olho com fonte de luz.

As vias visuais também incluem conexões com núcleos com funções diferentes da visual. Por exemplo, uma projeção retiniana para o **núcleo supraquiasmático** do hipotálamo controla o ritmo circadiano.

OS SISTEMAS AUDITIVO E VESTIBULAR

As partes periféricas dos sistemas auditivo e vestibular têm componentes em comum dos labirintos ósseo e membranoso, usam células ciliadas como transdutores mecânicos e transmitem as informações para o SNC pelo nervo vestibulococlear (NC VIII). Entretanto, as funções de processamento e sensorial dos sistemas auditivo e vestibular no SNC são distintas. A transdução do som é função do sistema auditivo. Isso nos permite reconhecer indicações ambientais e nos comunicar com outros organismos. As funções auditivas mais complexas são as que envolvem a linguagem. A função do sistema vestibular é fornecer ao SNC informações relacionadas com a posição e aos movimentos da cabeça. O Capítulo 9 aborda o controle dos movimentos oculares pelo sistema vestibular.

Audição

Som

O som é produzido por ondas de compressão e descompressão transmitidas pelo ar ou por outro meio elástico, como a água. A frequência do som é medida em ciclos por segundo ou **hertz (Hz)**. Cada tom puro resulta de onda sinusoidal com determinada frequência, sendo caracterizado não apenas por suas frequência, mas também, instantaneamente, por suas amplitude e fase (Fig. 8-15). Entretanto, a maior parte dos sons naturais é, na realidade, mistura de tons puros. O **ruído** é um som indesejável e pode ter qualquer composição de tons puros. O som se propaga a, aproximadamente, 335 m/s no ar. As ondas sonoras estão associadas a determinadas mudanças de pressão chamadas pressão do som. A unidade de pressão do som é N/m^2, mas ela é expressa, mais frequentemente, como o **nível de pressão sonora (SPL)**. O **decibel (dB)** é a unidade do SPL:

● Equação 8-1

$$SPL = 20 \log P/P_R$$

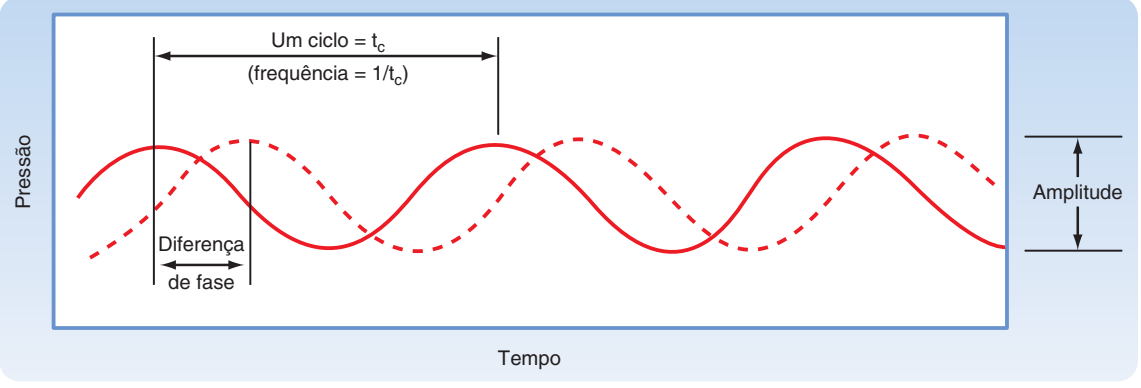
onde P representa a pressão do som e P_R é uma pressão de referência (0,0002 dins/cm^2, o limiar absoluto para a audição humana a 1.000 Hz). Som com intensidade 10 vezes maior será de 20 dB; 100 vezes maior seria de 40 dB.

A orelha humana normal de jovem é sensível a tons puros com frequências que variam de 20 a 20.000 Hz. O limiar para detecção de tom puro varia com sua frequência (Fig. 8-16). O menor limiar para a audição humana é para tons puros de cerca de 3.000 Hz. O limiar dessas frequências é de, aproximadamente, –3 a –5 dB, se comparado à referência de 0 dB a 1.000 Hz. De acordo com essa escala, a fala tem intensidade de, aproximadamente, 65 dB. As principais frequências usadas na fala estão na faixa de 300 a 3.500 Hz. Sons que excedam 100 dB podem danificar o aparelho auditivo periférico e os com mais de 120 dB podem causar dor e dano permanente. Com o envelhecimento, o limiar para altas frequências aumenta, reduzindo a capacidade de ouvir esses tons, condição chamada de **presbicusia**.

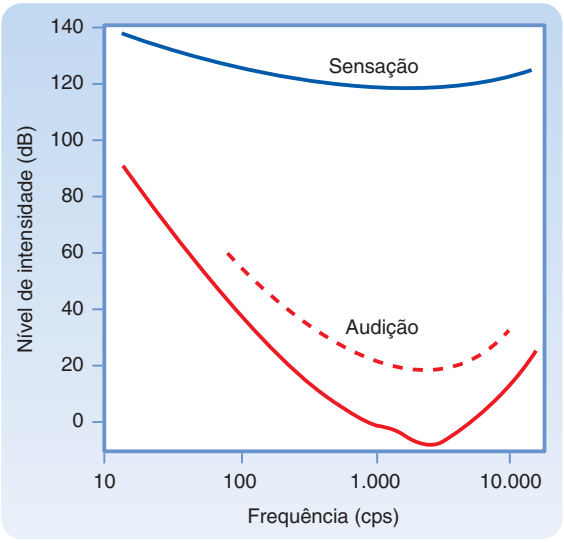
A Orelha

A orelha é o aparelho auditivo periférico e pode ser dividida em orelha externa, orelha média e orelha interna (Fig. 8-17).

Orelha Externa. A orelha externa inclui a orelha e o meato externo do canal auditivo. O canal auditivo contém glândulas que secretam **cerume,** substância cerosa



● Figura 8-15. As linhas sólida e tracejada mostram dois sons puros. A frequência é determinada a partir do comprimento de onda, conforme indicado. A amplitude é a mudança na pressão do som entre os picos. Os dois tons têm a mesma frequência e amplitude, mas fases diferentes.



● **Figura 8-16.** Limiares de intensidade do som em diversas frequências. A curva inferior indica a intensidade absoluta necessária para detectar um som. A curva tracejada é o limiar da audição funcional. A curva superior indica os níveis nos quais o som é doloroso.

NA CLÍNICA

O ouvido médio também tem outras funções. Existem dois músculos no ouvido médio: o tensor do tímpano, que se insere no martelo, e o estapédio, que se insere no estribo. Quando esses músculos se contraem, eles diminuem os movimentos dos ossículos e diminuem a sensibilidade do aparelho acústico. Essa ação protege o aparelho auditivo contra sons lesivos que possam ser antecipados. Entretanto, explosão súbita pode danificar o aparelho acústico porque a contração reflexa dos músculos do ouvido médio não ocorre tão rapidamente. A câmara do ouvido médio se conecta com a faringe por meio da tuba auditiva (trompa de Eustáquio). Diferenças de pressão entre os ouvidos externo e médio podem ser equalizadas por essa ligação. Se ocorrer acúmulo de líquido no ouvido médio, como acontece durante uma infecção, a tuba auditiva pode ser bloqueada. A diferença de pressão resultante entre os ouvidos externo e médio pode causar dor, deslocamento da membrana timpânica e, em casos extremos, ruptura da membrana timpânica. Mudanças não-equalizadas de pressão, resultantes de viagens de avião ou mergulho, também podem causar desconforto.

protetora. A orelha auxilia na localização do som. O canal auditivo transmite a pressão das ondas sonoras para a membrana timpânica. Nos seres humanos, o canal auditivo tem frequência de ressonância de cerca de 3.500 Hz e essa frequência contribui para o baixo limiar de sensibilidade nessa faixa.

Orelha Média. A orelha externa é separado da orelha média, que contém ar, pela **membrana timpânica** (Fig. 8-17, *A*). Cadeia de ossículos conecta a membrana timpânica à janela oval, abertura para o ouvido interno. Adjacente à janela oval encontra-se a janela redonda, outra abertura entre as orelhas média e interna, coberta por uma membrana (Fig. 8-17, *A* e *B*).

Os ossículos incluem o **martelo,** a **bigorna** e o **estribo**. O estribo tem uma plataforma que se insere na janela oval. Atrás da janela oval encontra-se um componente da **cóclea** repleto de fluido. Esse componente é chamado de **vestíbulo**, sendo contínuo com estrutura tubular conhecida como **escala vestibular**. O movimento da membrana timpânica para dentro do ouvido médio por uma onda de pressão faz com que a cadeia de ossículos empurre a plataforma do estribo para dentro da janela oval (Fig. 8-17, *B*). Esse movimento do estribo, por sua vez, desloca o líquido presente na rampa vestibular. A onda de pressão resultante no líquido é transmitida pela **membrana basilar** da **cóclea** para a **escala timpânica** (ver adiante) e empurra a janela redonda na direção da orelha média.

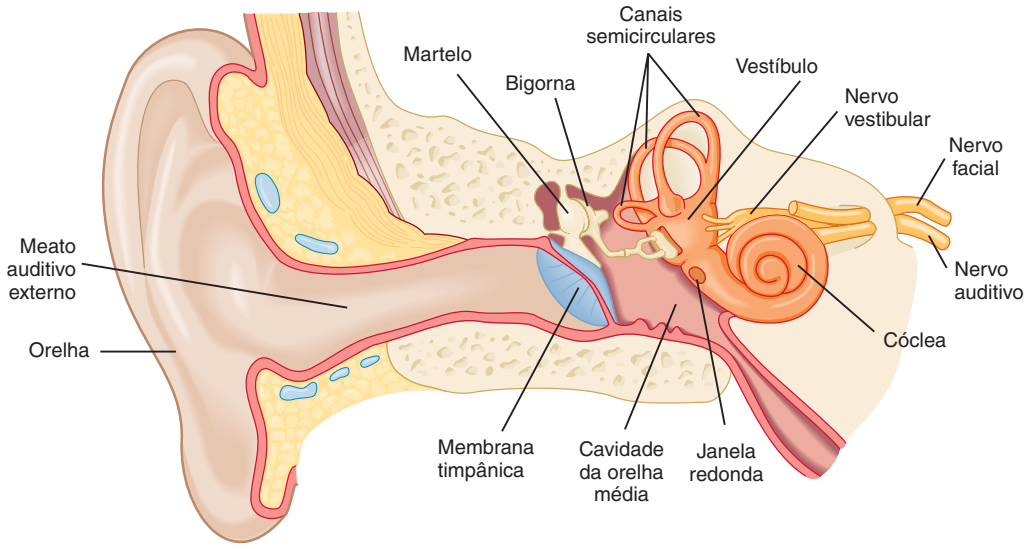
A membrana timpânica e a cadeia de ossículos atuam como um dispositivo de equalização de impedância. O ouvido deve detectar ondas sonoras se deslocando pelo ar, mas o mecanismo de transdução neuronal depende de movimentos no líquido da cóclea, onde a impedância acústica é muito maior do que no ar. Portanto, sem dispositivo especial para fazer a equalização da impedância, a maior parte do som que chega ao ouvido seria refletida, assim como as vozes que vêm da praia quando se está nadando sob a água. A equalização da impedância, no ouvido, depende (1) da proporção entre a superfície da membrana timpânica, que é maior, e da janela oval e (2) da vantagem mecânica do sistema de alavancas formado pela cadeia de ossículos. Essa equalização de impedância é suficiente para aumentar a eficiência da transferência de energia por, aproximadamente, 30 dB na faixa de audição de 300 a 3.500 Hz.

Orelha Interna. O ouvido interno inclui os labirintos ósseo e membranoso. O labirinto ósseo é uma série complexa, mas contínua, de espaços no osso temporal, enquanto o labirinto membranoso consiste em série de espaços e canais de tecido mole dentro do labirinto ósseo. A cóclea e o aparelho vestibular são formados por essas estruturas.

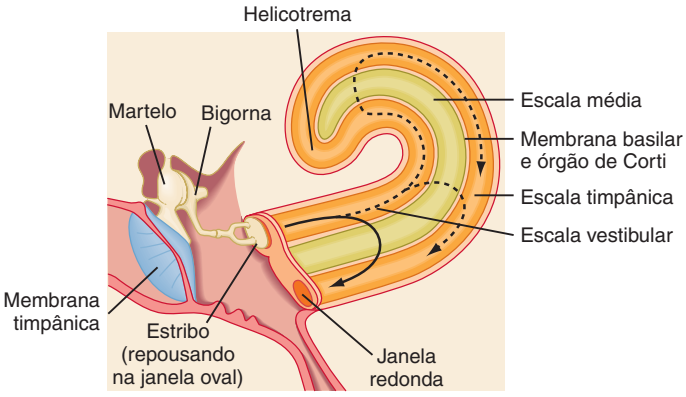
A cóclea é um órgão em espiral (Fig. 8-17, *A* e *B*). Nos humanos, a espiral consiste em 2¾ de voltas, começando em base ampla e terminando em ápice estreito, apesar de sua luz ser estreita na base e mais ampla no topo. O ápice da cóclea está direcionado lateralmente (Fig. 8-17, *A*). O centro ósseo em torno do qual a cóclea se enrola é chamado de **modíolo**.

O labirinto ósseo que faz parte da cóclea é dividido em diversas câmaras. O vestíbulo é o espaço em frente à janela oval (8-17, *A*). A escala vestibular, câmara espiralada que se estende até o ápice da cóclea, onde continua com a **escala timpânica** no **helicotrema**, é a continuação do vestíbulo. A escala timpânica é outro espaço espiralado, que desce pela cóclea e termina na janela redonda (Fig. 8-17, *B*). Separando esses dois espaços, exceto no helicotrema, encontra-se a escala média, circundada pelo labirinto membranoso.

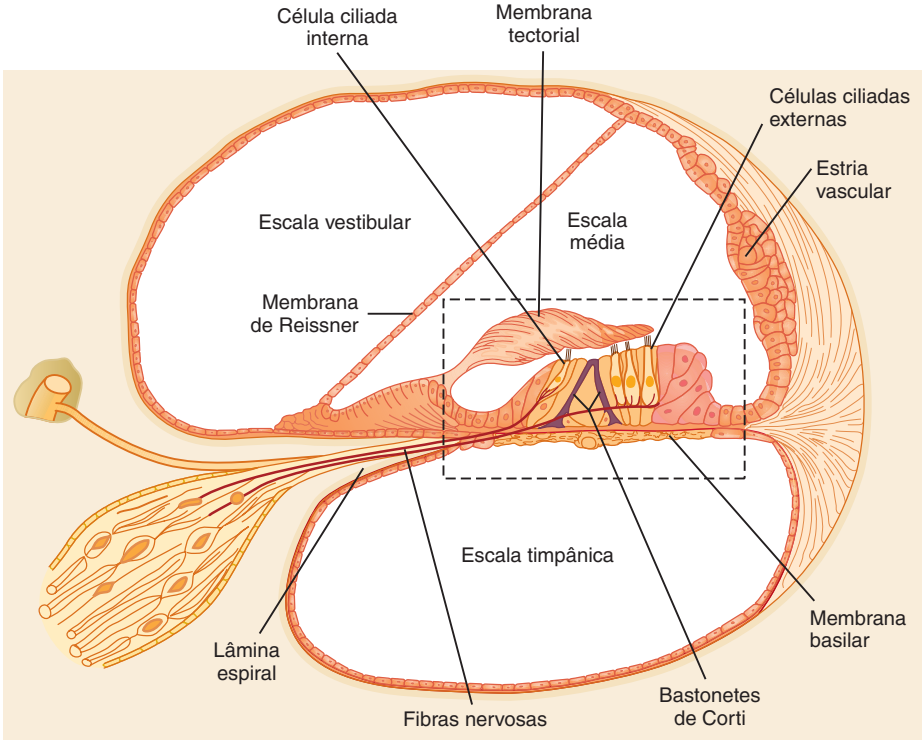
A **escala média** ou **ducto coclear** (Fig. 8-17, *B* e *C*) é um tubo espiralado, recoberto por membrana com 35



A



B



C

● **Figura 8-17.** Estrutura da orelha e da cóclea. **A,** Localização da cóclea humana direita em relação ao aparelho vestibular e orelhas média e externa. **B,** Relação entre os espaços das orelhas externa, média e interna com a cóclea desenrolada para maior clareza. **C,** Esquema de corte da cóclea. O órgão de Corti está assinalado (Fig. 8-18A, B).

mm de comprimento que se estende ao longo da cóclea, entre a escala vestibular e a escala timpânica. Uma parede da escala média é formada pela **membrana basilar**, outra pela **membrana de Reissner** e a terceira pela **estria vascular** (Fig. 8-17, *C*).

Os espaços dentro da cóclea estão cheios de líquido. O líquido no labirinto ósseo, incluindo a escala vestibular e a escala timpânica, é a **perilinfa**, muito parecida com o líquido cerebrospinal. O líquido no labirinto membranoso, incluindo a escala média, é a endolinfa, muito diferente da perilinfa. A **endolinfa** contém alta [K^+] (cerca de 145 mM) e baixa [Na^+] (cerca de 2 mM); nesse aspecto, ela é semelhante ao líquido intracelular. Como a endolinfa tem potencial positivo (cerca de +80 mV), existe grande diferença de potencial (aproximadamente 140 mV) através da membrana das células ciliadas presentes na cóclea. (Essas células ciliadas, que são os receptores sensoriais para o som, são abordadas com mais detalhades adiante.) A endolinfa é secretada pela estria vascular e drenada pelo duto endolinfático, para os seios venosos da dura-máter.

O **órgão de Corti** (Fig. 8-17, *C*), localizado no ducto coclear, é o aparelho neural responsável pela transdução do som. Ele repousa na membrana basilar e tem diversos componentes, incluindo três fileiras de **células ciliadas externas**, fileira única de **células ciliadas internas**, **membrana tectorial** gelatinosa e diversos tipos de células de sustentação. Nos humanos, o órgão de Corti contém 15.000 células ciliadas externas e 3.500 células ciliadas internas. Os **bastonetes de Corti** formam armação rígida. Os estereocílios, que podem ser descritos como cílios imóveis que entram em contato com a membrana tectorial, estão localizados na superfície apical das células ciliadas.

O órgão de Corti é inervado pelas fibras nervosas que pertencem ao ramo coclear do oitavo nervo craniano. Nos humanos, as 32.000 fibras auditivas aferentes se originam nas células ganglionares sensoriais do **gânglio espiral**, localizado no modíolo. Essas fibras nervosas penetram no órgão de Corti e terminam na base das células ciliadas (Figs. 8-17, *C* e 8-18). Cerca de 90% das fibras terminam nas células ciliadas internas e o restante nas células ciliadas externas. Assim, nessa organização, cerca de 10 fibras aferentes inervam cada célula ciliada interna enquanto outras fibras aferentes divergem e cada uma inerva cerca de cinco células ciliadas externas. É óbvio que as células ciliadas internas fornecem a maior parte da informação neural sobre os sinais acústicos que o SNC usa para a audição. A função das células ciliadas externas é menos conhecida.

Além das fibras aferentes, o órgão de Corti recebe fibras eferentes, e a maioria delas termina nas células ciliadas externas. Essas fibras cocleares eferentes se originam na oliva superior do tronco cerebral, sendo, em geral, chamadas **fibras olivococleares**. O comprimento das células ciliadas externas varia: essa característica sugere que alterações de seu comprimento podem afetar a sensibilidade ou "sintonia" das células ciliadas internas. As fibras cocleares eferentes podem controlar o comprimento das células ciliadas externas. Tal mecanismo poderia influenciar a sensibilidade da cóclea e o modo como o cérebro reconhece os sons. Outras fibras eferentes, que terminam em fibras cocleares aferentes, podem ser inibidoras e ajudar a melhorar a discriminação de frequências.

NA CLÍNICA

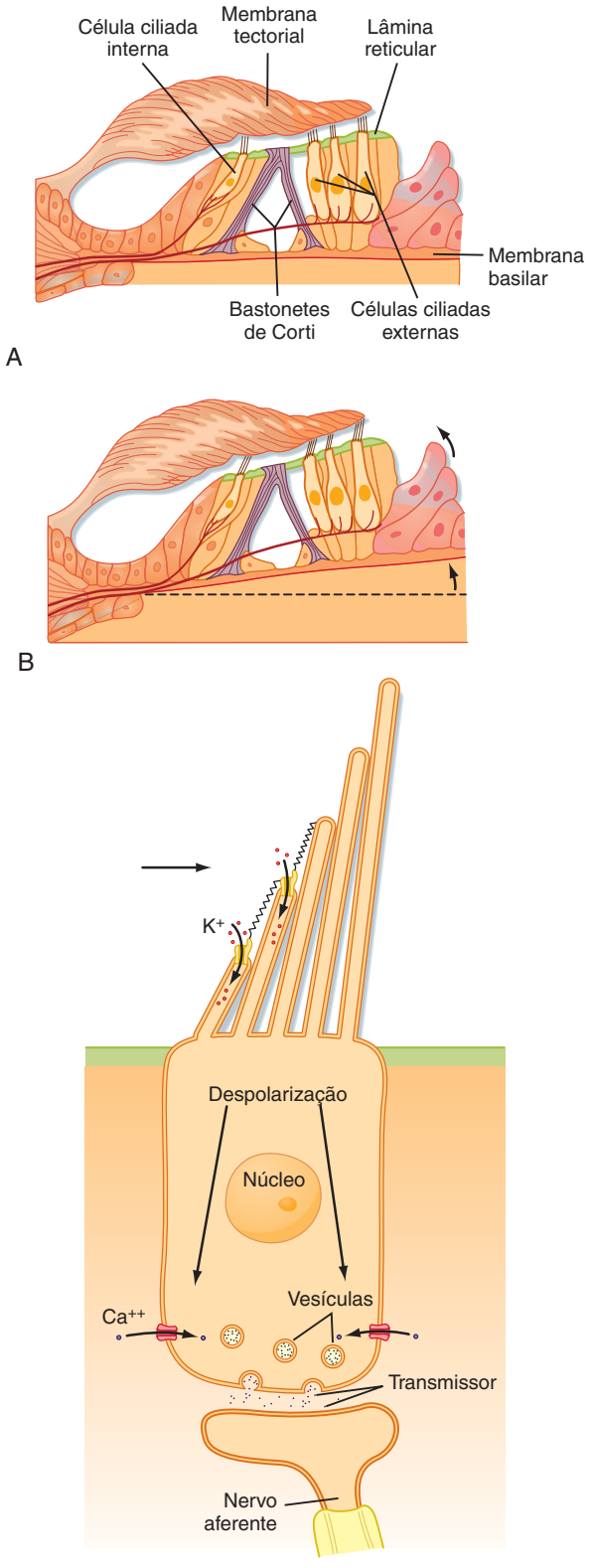
A destruição das células ciliadas por sons altos é causa comum de surdez. As células ciliadas podem ser destruídas, por exemplo, por exposição a barulhos industriais ou música alta. Tipicamente, as células ciliadas, em determinadas áreas da cóclea, são danificadas seletivamente e, assim, pode-se perder a audição para faixa discreta de frequências. A presbicusia, ou perda da audição para altas frequências, secundária ao envelhecimento, é, provavelmente, acentuada pela perda das células ciliadas em virtude da exposição a longo prazo ao ruído dos ambientes urbanos.

Ondas sonoras são transduzidas pelo órgão de Corti. Ondas sonoras que chegam ao ouvido provocam oscilações na membrana timpânica que são transmitidas para a escala vestibular pelos ossículos. Isso cria diferença de pressão entre a escala vestibular e a escala timpânica (Fig. 8-17, *B*) que desloca a membrana basilar e, com isso, o órgão de Corti (Fig. 8-18, *A* e *B*). Devido às forças de cisalhamento, causadas pelo deslocamento relativo das membranas basilar e tectorial, os estereocílios das células ciliadas se curvam. O deslocamento para cima dobra os estereocílios para o cílio mais alto (distanciando-se do modíolo), o que despolariza as células ciliadas; a deflexão inferior dobra os estereocílios na direção oposta, hiperpolarizando as células ciliadas.

Transdução Sonora

Devido à grande variação das frequências e das amplitudes do estímulo sonoro, não surpreende que a transdução das células ciliadas apresente resposta rápida. A resposta rápida à deflexão dos cílios é baseada na abertura direta dos canais iônicos pela "ligação ir" da extremidade superior de um estereocílio com a haste do estereocílio seguinte, mais alto (Fig. 8-18, *C*). Com essa deflexão, as ligações entre as extremidades superiores dos estereocílios são submetidas à ação de alavanca que, transitoriamente, abre os canais, permitindo a entrada de K^+ (devido à alta [K^+] e o grande potencial da endolinfa), despolarizando a célula ciliada. Diversos mecanismos foram propostos para explicar a adaptação rápida, igualmente importante, à resposta de alta frequência. Resposta do tipo "mola" do ponto de ligação entre a extremidade do estereocílio e a haste do seguinte faz com que se mova ao longo da haste do estereocílio para reajustar a alavanca mecânica dessa ligação. Além disso, observou-se que o Ca^{++} pode entrar e se ligar ao canal aberto, alterá-lo para que seja necessário força maior para abri-lo e, consequentemente, reduzir a probabilidade estatística da abertura.

O gradiente de potencial que induz o movimento dos íons para o interior das células ciliadas inclui o potencial de repouso dessas células e o potencial positivo da endolinfa. Como já foi mencionado, o gradiente total, através da membrana apical das células ciliadas, é de cerca de 140 mV. Assim, a alteração da condutância, na porção apical das membranas das células ciliadas, resulta em fluxo rápido de corrente que produz o potencial de receptor nessas células. Esse fluxo de corrente pode ser registrado, extracelularmente, como o **poten-**



● **Figura 8-18.** **A** e **B**, Detalhe da área indicada na Figura 8-17, **C**, mostrando o órgão de Corti e demonstrando como o movimento da membrana basilar faz com que os estereocílios se desloquem devido às forças de cisalhamento produzidas pelo deslocamento relativo das células ciliadas e da membrana tectorial. **C**, Diagrama de célula ciliada com conexões entre as extremidades superiores dos cílios para demonstrar como as forças de cisalhamento abrem os canais do mecanorreceptor.

cial microfônico coclear, um evento oscilatório que tem a mesma frequência do estímulo acústico. O potencial microfônico coclear representa a soma dos potenciais de receptor de diversas células ciliadas.

Como os fotorreceptores da retina, as células ciliadas liberam neurotransmissor excitatório (provavelmente o glutamato) quando são despolarizadas. O transmissor produz o potencial gerador nas fibras cocleares aferentes, com as quais as células ciliadas fazem sinapse. Resumindo, o som é transduzido quando movimentos oscilatórios da membrana basilar causam variações transitórias da voltagem transmembrana das células ciliadas gerando, consequentemente, potenciais de ação nas fibras nervosas cocleares aferentes. A atividade de grande número dessas fibras aferentes pode ser registrada extracelularmente como potencial de ação composto.

Entretanto, nem todas as fibras cocleares aferentes disparam em resposta a determinada frequência sonora. A localização da fibra, ao longo do órgão de Corti, é um dos fatores que influenciam quais fibras aferentes irão disparar. A localização da fibra aferente é importante porque existe local de deslocamento máximo para qualquer frequência sonora conforme a onda de pressão se desloca pela membrana basilar (Fig. 8-19). A localização varia porque a largura e tensão, ao longo da membrana basal, variam com a distância da base.

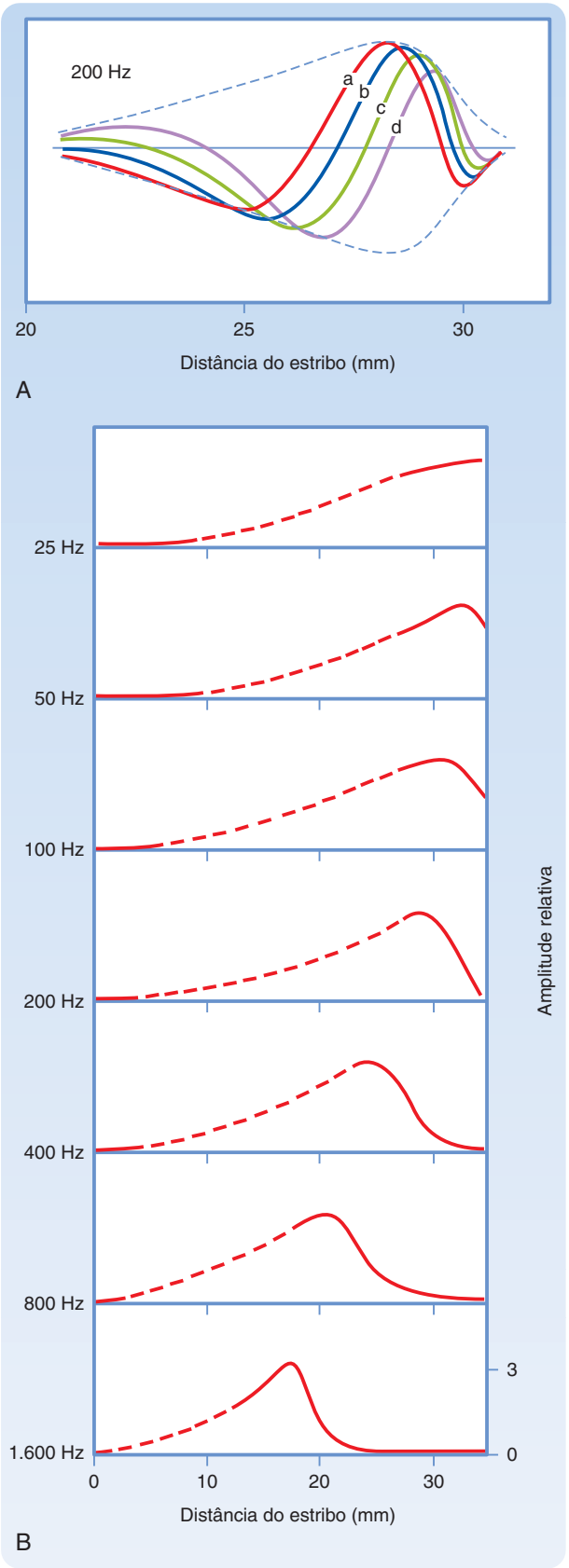
Com base nessas diferenças de largura e de tensão, os pesquisadores concluíram, inicialmente, que as diversas partes da membrana basilar têm frequências de ressonância diferentes. Por exemplo, a membrana basilar tem largura aproximada de 100 μm na base e 500 μm no seu ápice. Sua tensão também é maior na base. Portanto, previu-se que a base vibraria com frequência maior do que o ápice, como as cordas mais curtas dos instrumentos musicais. Entretanto, experiências demonstraram que a membrana basilar se move como um todo em ondas de deslocamento (Fig. 8-19). Os movimentos da membrana basilar atingem seu máximo na base da cóclea, nos tons de alta frequência, e no ápice, nos tons de baixa frequência.

Na realidade, a membrana basilar funciona como analisador de frequência; ela distribui o estímulo ao longo do órgão de Corti para que as diversas células ciliadas apresentem resposta diferente a determinadas frequências sonoras. Essa é a base da **teoria do local da audição**. Além disso, as células ciliadas, localizadas em diferentes regiões do órgão de Corti, estão sintonizadas com frequências diferentes devido às diferenças em seus estereocílios e propriedades biofísicas. Como resultado desses fatores, a membrana basilar e o órgão de Corti têm um mapa tonotópico (Fig. 8-20).

Fibras Nervosas Cocleares

A atividade das células ciliadas no órgão de Corti desencadeia potenciais de ação nas fibras cocleares aferentes primárias do nervo coclear. Esses aferentes do nervo craniano VIII, o nervo vestibulococlear, são células bipolares com bainha de mielina em volta do corpo celular e dos axônios. Seus corpos celulares estão no gânglio espiral, seus processos periféricos terminam nas células ciliadas e seus processos centrais terminam nos núcleos cocleares do tronco cerebral.

Frequências Características. Uma fibra coclear aferente apresenta disparos máximos quando estimulada



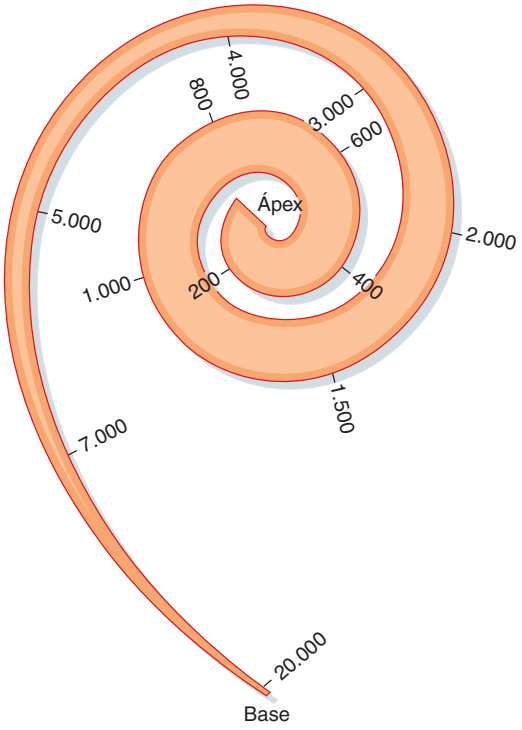
● **Figura 8-19.** Frequências sonoras diferentes resultam em diferentes amplitudes de deslocamento da membrana basilar em locais diferentes ao longo do órgão de Corti. **A,** Onda de deslocamento produzida na membrana basilar por som de 200 Hz. As curvas em a, b, c e d representam o deslocamento da membrana basilar em diversos momentos e a linha pontilhada representa o envelope formado pelos picos das ondas nos diversos momentos. A deflexão máxima ocorre a cerca de 29 mm da janela oval. **B,** Envelopes de ondas se deslocando, produzidas por várias frequências sonoras. Note que o deslocamento máximo varia com a frequência e está mais próximo do estribo quando a frequência é maior. (Reproduzido de Von Bekesy G: Experiments in Hearing. New York, McGraw-Hill, 1960.)

por frequência sonora específica chamada de **frequência característica** dessa fibra. A frequência característica pode ser determinada a partir da curva de sintonia para essa fibra (Fig. 8-21). Uma **curva de sintonia** marca o limiar de ativação da fibra nervosa por frequências sonoras diferentes ou de afinação. Tipicamente, essas curvas são agudas próximo ao limiar, mas se alargam com altos níveis de pressão sonora. Podem ser incluídas áreas excitatórias e inibidoras em uma curva de sintonia (Fig. 8-21, *A*). A agudeza de algumas curvas de sintonia pode refletir processos inibidores.

Codificação. As diversas características do estímulo acústico são codificadas nas descargas das fibras nervosas cocleares. A duração é sinalizada pela duração da atividade; a intensidade é sinalizada pela quantidade de atividade neural e pelo número de fibras que disparam. Para sons de baixa frequência, a frequência é sinalizada pela tendência da fibra aferente para desencadear disparos em fase com o estímulo fixado em fase (***phase locking***, Fig. 8-22, *A*). A fixação em fase também pode ocorrer para sons com períodos mais curtos do que o período refratário absoluto da fibra aferente. Se o tom for muito maior do que 1 kHz, uma só fibra é incapaz de disparar em cada ciclo. Entretanto, o SNC pode detectar informações sobre altas frequências por meio da atividade de população de fibras afe-

NA CLÍNICA

O **neuroma acústico**, tumor das células de Schwann do oitavo nervo, é condição importante, mas relativamente rara, que interrompe a função das fibras do nervo coclear. À medida que o tumor cresce, a irritação das fibras do nervo coclear pode causar som de campainha no ouvido afetado **(tinido)**. Por fim, a condução nas fibras do nervo coclear é bloqueada e o ouvido fica surdo. O tumor é operável quando ainda é pequeno; portanto, o diagnóstico precoce é importante. Se for permitido que o tumor cresça substancialmente, ele poderá interromper todo o oitavo nervo e causar sintomas vestibulares, além das dificuldades de audição. Ele também pode pressionar ou distorcer nervos cranianos adjacentes (p. ex., V, VII, IX e X) e pode produzir sinais cerebelares ao comprimir os pedúnculos cerebelares.



● **Figura 8-20.** Disposição do mapa tonotópico da cóclea. (Reproduzido de Stuhlman O: An Introduction to Biophysics. New York, John Wiley & Sons, 1943.)

NA CLÍNICA

A informação de cada ouvido é representada bilateralmente, no sistema da via auditiva ascendente, ao nível do lemnisco lateral e acima dele. Assim, a representação do espaço auditivo é complexa, mesmo no nível do tronco cerebral. Consequentemente, pode ocorrer surdez unilateral nas lesões isoladas dos núcleos cocleares ou nas estruturas mais periféricas. Lesões centrais não causam surdez unilateral, apesar de interferir na sensibilidade à fala ou na localização do som.

rentes, cada uma disparando em fase com o estímulo e que, como grupo, sinalizam a frequência do estímulo (Fig. 8-22, *B*). Essa observação é a base da **teoria da frequência da audição**.

Para frequências ainda mais altas (> 5.000 Hz), a teoria do local deve dominar, com o SNC interpretando os sons que ativam as fibras aferente que inervam as células ciliadas próximas da base da cóclea como sendo de alta frequência. Portanto, as teorias do local e da frequência são necessárias para explicar a codificação da frequência (**teoria dúplex**) para variação entre 20 e 20.000 Hz.

Via Auditiva Central

As fibras cocleares aferentes fazem sinapse com os neurônios dos núcleos cocleares dorsal e ventral. Esses neurônios dão origem a axônios que contribuem para as vias auditivas centrais. Alguns axônios dos núcleos cocleares cruzam para o lado contralateral e ascendem pelo **lemnisco lateral**, principal trato auditivo ascendente. Outros se conectam com diversos núcleos ipsilaterais ou contralaterais, como o **núcleo olivar superior**, que se projeta para os lemniscos laterais ipsilateral e contralateral. Cada lemnisco lateral termina no **colículo inferior**. Os neurônios do colículo inferior se projetam para o **núcleo geniculado medial** do tálamo. Estes dão origem à radiação auditiva, que termina no **córtex auditivo** (áreas 41 e 42), localizado nos giros temporais transversos do lobo temporal.

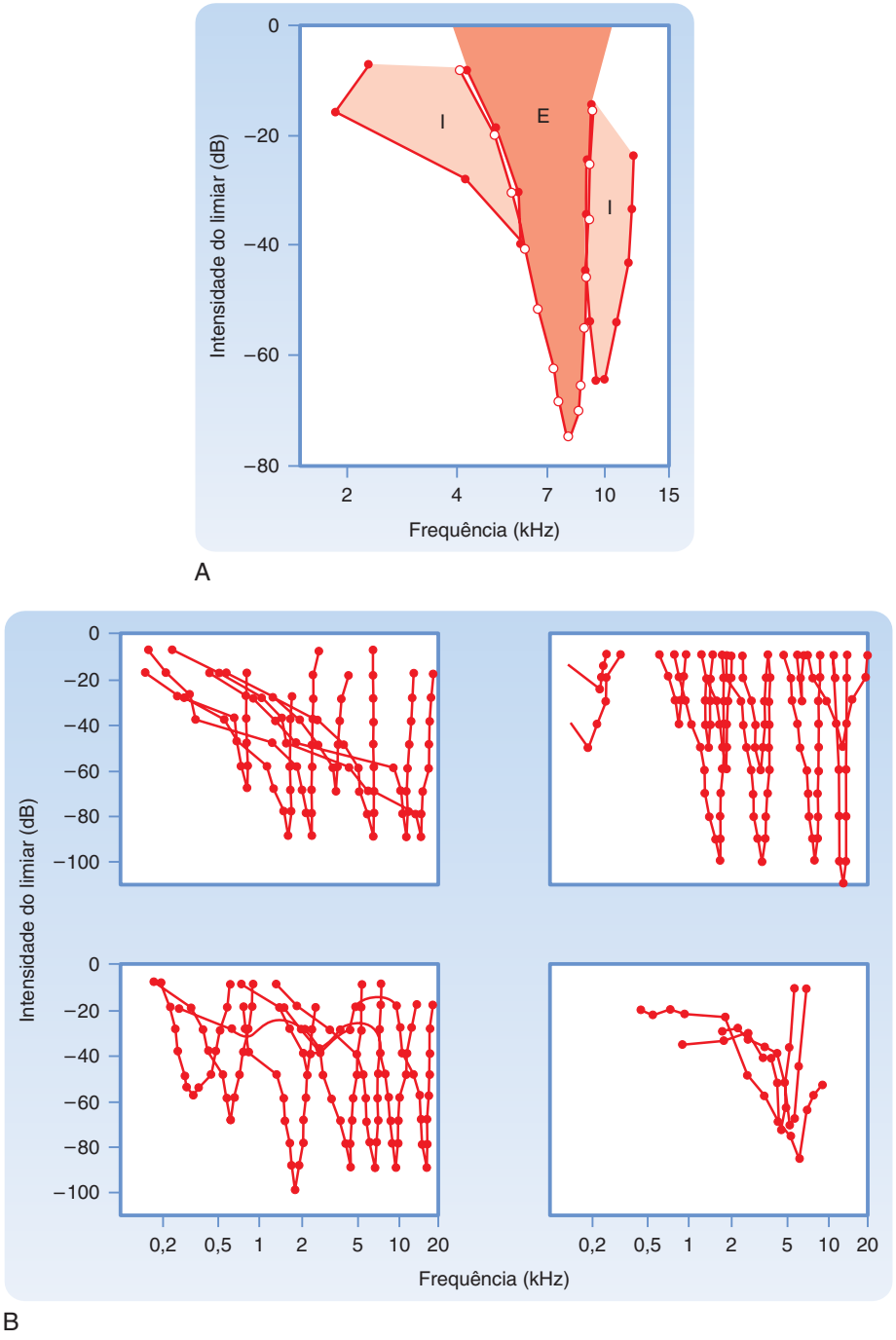
Organização Funcional do Sistema Auditivo Central

Campos Receptivos e Mapas Tonotópicos. As respostas dos neurônios nas diversas estruturas que pertencentes ao sistema auditivo podem ser descritas pelas **curvas de sintonia** (Fig. 8-21, *B*). Marcando-se a distribuição das frequências características dos neurônios de núcleo ou do córtex auditivo, pode-se evidenciar um **mapa tonotópico** no qual os neurônios estão ordenados pelas suas "melhores" frequências. Foram encontrados mapas tonotópicos nos núcleos cocleares, no complexo olivar superior, no colículo inferior, no núcleo geniculado medial e no córtex auditivo. Determinada estrutura auditiva pode, de fato, conter diversos mapas tonotópicos.

Interação Binaural. A maioria dos neurônios auditivos nos níveis acima dos núcleos cocleares responde ao estímulo dos dois ouvidos (*i. e.*, eles têm **campos receptivos binaurais**). Os campos receptivos binaurais contribuem para a localização do som. Um humano pode distinguir sons originários de fontes separadas por distâncias tão pequenas quanto 1 grau. O sistema auditivo usa diversas indicações para avaliar a origem dos sons, incluindo diferenças no tempo (ou fase) de chegada do som nos dois ouvidos e diferenças na intensidade do som nos dois lados da cabeça.

Esses fatores fornecem indicações sobre a localização do som ao influenciar a atividade dos neurônios no complexo olivar superior. Por exemplo, os neurônios no núcleo olivar medial superior têm dendritos mediais e laterais. As sinapses com os dendritos mediais são, principalmente, excitatórias e se originam do núcleo coclear ventral contralateral. As dos dendritos laterais são, em sua maior parte, inibidoras e se originam no núcleo coclear ventral ipsilateral. Diferenças de fase do som que chega aos dois ouvidos afetam a força e a regulação do tempo da excitação e da inibição, que chega a determinado neurônio olivar medial. A atividade desse neurônio pode, então, fornecer informações sobre a localização do som. O núcleo olivar superior usa diferenças da intensidade do som que chega aos dois ouvidos para fornecer informações sobre a fonte do som.

Organização Cortical. Diversas características do córtex auditivo primário são semelhantes às de outras áreas sensoriais. Além da presença dos mapas sensoriais, neste caso mapas tonotópicos presentes no córtex auditivo, essa região cortical também realiza extração de características. Os neurônios do córtex auditivo primário formam **colunas de isofrequências** (nas quais os neurônios da coluna têm a mesma frequência característica) e também colunas que se alternam, conheci-

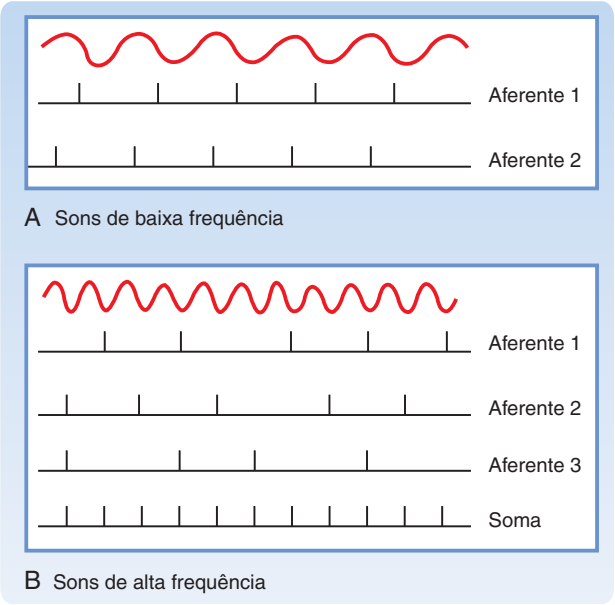


● **Figura 8-21.** Curvas de sintonia dos neurônios do sistema auditivo. As curvas de sintonia podem ser consideradas como uma representação dos campos receptivos. **A,** Curva de sintonia com regiões excitatória (E) e inibidora (I). **B,** Curvas de sintonias para fibras do nervo coclear (*acima*, *à esquerda*), neurônios no colículo inferior (*acima*, à *direita*), corpo trapezoide (*abaixo*, à *esquerda*) e núcleo geniculado medial (*abaixo*, à *direita*) (**A,** reproduzido de Arthur RM et al: J Physiol [Lond] 212: 593, 1971; **B,** reproduzido de Katsui Y. In Rosenblith WA [ed]: Sensory Communication. Cambridge, MA, MIT Press, 1961.)

das como colunas de somação e de supressão. Os neurônios nas **colunas de somação** são mais responsivos a informações binaurais do que mononaurais. Os neurônios nas **colunas de supressão** são menos responsivos ao estímulo binaural do que o mononaural e, portanto, a resposta a um ouvido é dominante. Alguns neurônios são seletivos à direção da alteração de frequência.

Lesões bilaterais do córtex auditivo afetam a habilidade de distinguir a frequência ou intensidade dos diversos sons e a capacidade de localizar o som e compreender a fala fica reduzida. Entretanto, lesões unilaterais têm pouco efeito, especialmente se o hemisfério não dominante (para linguagem) estiver envolvido. Evidentemente, a discriminação da frequência depende da atividade nos níveis inferiores da via auditiva, possivelmente o colículo inferior.

Como já discutido, a surdez unilateral pode ser causada por lesão do aparato auditivo periférico ou aos núcleos cocleares, mas não por outras lesões do SNC. Discreta perda de audição para determinadas frequências pode resultar de lesão de parte do órgão de Corti (p. ex., por exposição ao som intenso, como música alta ou barulhos industriais). O grau de surdez pode ser quantificado para as frequências diferentes pela audiometria. Na audiometria, cada ouvido é exposto a tons de frequência e intensidade diferentes. Um **audiograma** é formado para mostrar os limiares de cada ouvido



● **Figura 8-22.** **A**, Com frequências baixas, fibras auditivas aferentes individuais podem responder a cada ciclo da frequência do sinal. **B**, Com frequências maiores, cada fibra aferente gera apenas um potencial de ação em determinados ciclos, limitado por sua frequência máxima de disparo. Entretanto, a população de fibras aferentes pode sinalizar a frequência do estímulo pela agregação de suas frequências de disparo.

para frequências representativas. A comparação com audiogramas de indivíduos normais mostra o déficit auditivo (em decibéis). O padrão da deficiência ajuda no diagnóstico da causa da perda de audição.

Dois testes simples são, com freqüência, usados clinicamente para distinguir os tipos mais importantes de surdez: **perda da condução** e **perda sensorioneural**. A perda da condução de audição ocorre nos distúrbios do ouvido externo (p. ex., bloqueio do canal externo pelo cerume) ou do ouvido médio (p. ex., ruptura da membrana timpânica). A perda da sensorial audição reflete distúrbios do ouvido interno, do nervo coclear ou de suas conexões centrais.

O **teste de Weber** é utilizado para avaliar a magnitude da perda da audição de condução. Nesse teste, a base de diapasão vibrando é colocada no meio da testa e pede-se ao indivíduo que localize o som. Normalmente o som não é localizado em um ouvido em particular. Entretanto, se a pessoa tiver perda da audição de condução (p. ex., devido à ruptura da membrana timpânica, presença de líquido no ouvido médio, otosclerose ou perda da continuidade da cadeia de ossículos), o som é localizado no ouvido afetado, pois é conduzido para a cóclea através do osso. O som também é conduzido para a cóclea do ouvido que não foi danificado, mas o som conduzido pelo osso não ativa o órgão de Corti tão bem quanto o som conduzido, normalmente, pela membrana timpânica e pela cadeia de ossículos. A inibição do ouvido normal pelo nível do som ambiente (**mascaramento auditivo**) pode ser a razão pela qual o som, no teste de Weber, não é localizado no ouvido normal. Por outro lado, nos indivíduos com perda da audição sensorial (p. ex., devido à lesão do órgão de Corti, do nervo coclear ou dos núcleos cocleares), o som é localizado no lado normal.

No **teste de Rinne**, o diapasão vibrando é colocado sobre o processo mastoide e pede-se ao indivíduo que avise quando parar de ouvir o som; o diapasão é, então, colocado próximo do meato auditivo externo. Nas pessoas normais, o som é ouvido novamente porque ele é transmitido, com maior eficácia, para a cóclea pelo ar (*i. e.*, condução no ar > condução óssea). Se o mecanismo de condução estiver danificado, o som não é ouvido quando o diapasão é colocado próximo ao meato auditivo externo. Nesse caso, a condução óssea é melhor que a condução no ar. Se a perda de audição for sensorioneural, o som é ouvido, novamente, quando o diapasão é colocado próximo ao ouvido porque, na perda de audição sensorioneural, ocorre diminuição da capacidade do ouvido interno e do nervo coclear de transmitir impulsos das transmissões sonoras que chegam à cóclea pelo ar ou pelo osso. Portanto, como a condução pelo ar é mais eficaz do que a transmissão óssea, o padrão da condução óssea, na perda de audição sensorioneural, é o mesmo do ouvido normal.

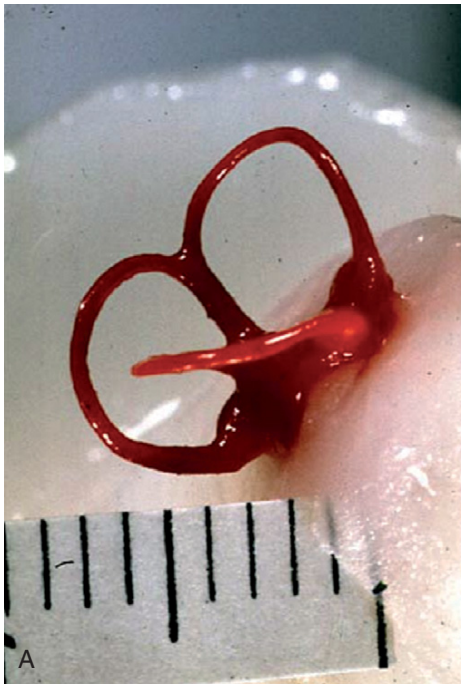
Sistema Vestibular

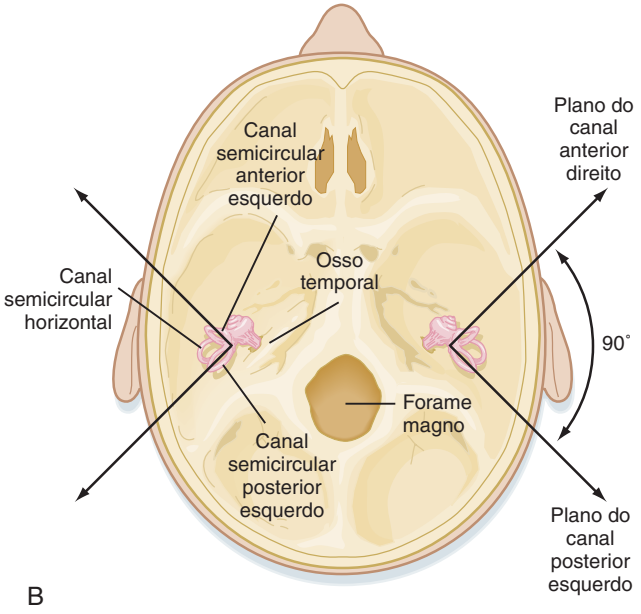
O sistema vestibular detecta acelerações angulares e lineares da cabeça. Sinais do sistema vestibular estimulam movimentos da cabeça e dos olhos para estabilizar a imagem visual na retina e permitir que o corpo reajuste a postura para manter o equilíbrio. A descrição do sistema vestibular, que se segue, enfatiza os aspectos sensoriais da função vestibular e apresenta as vias vestibulares centrais. O papel do aparato vestibular no controle motor é discutido no Capítulo 9.

Aparato Vestibular

Estrutura do Labirinto Vestibular. O aparato vestibular, como a cóclea, consiste de um componente do labirinto membranoso localizado no labirinto ósseo. O aparato vestibular de cada lado é composto por três **canais semicirculares** e dois **órgãos otolíticos** (Fig. 8-23; ver também Fig. 8-17, *A*). Essas estruturas são banhadas pela perilinfa e contêm endolinfa. Os canais semicirculares incluem os canais **horizontal**, **superior** e **posterior**. Os órgãos otóliticos incluem o **utrículo** e o **sáculo**. Uma dilatação, chamada **ampola**, está presente no ponto onde cada canal semicircular se une ao utrículo. Todos os canais semicirculares se conectam com o utrículo. O utrículo se liga ao sáculo por meio do *ducto reuniens*. O canal endolinfático se origina no **ducto de união** e termina no **saco endolinfático**. O sáculo se conecta com a cóclea, pela qual a endolinfa (produzida pela estria vascular da cóclea) pode chegar ao aparato vestibular.

Os três canais semicirculares de um lado estão em correspondência coplanar com os canais do outro lado. O canal horizontal de um lado da cabeça é análogo ao do outro lado e o mesmo acontece com os canais superiores e posteriores (Fig. 8-23, *B*). Essa disposição permite que o epitélio sensorial, presente em pares correspondentes de canais dos dois lados da cabeça, atue na determinação dos movimentos da cabeça em todos os planos. Característica importante dos canais horizontais é a sua posição, pois estão no plano horizontal em relação ao horizonte quando a cabeça está em inclinada a 30 graus. O utrículo apresenta orientação quase horizontal; e o sáculo, orientação vertical.





● **Figura 8-23.** **A,** Vista lateral dos canais semicirculares à direita de macaco Rhesus, dissecados após serem enchidos com plástico. Escala em mm. (Cortesia do Dr. John Simpson, New York University School of Medicine). **B,** Vista da base do crânio mostrando a orientação das estruturas do ouvido interno. Pares coplanares de canais semicirculares incluem os canais horizontais, bem como os canais superiores e posteriores. (Reproduzido de Haines DE [ed]: Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2006.)

A ampola de cada canal semicircular contém o epitélio sensorial referido como **crista ampular** (Fig. 8-24). A crista ampular consiste de elevação coberta por epitélio, no qual se encontram as células ciliadas vestibulares. Essas células ciliadas são inervadas pelas fibras aferentes primárias do nervo vestibular, subdivisão do oitavo nervo craniano.

Da mesma forma que as células ciliadas da cóclea, cada célula ciliada vestibular contém conjunto de estereocílios na sua superfície apical. Porém, ao contrário das células ciliadas cocleares, elas têm um cílio maior, conhecido como quinocílio. Os cílios, nas células ciliadas ampulares, estão imersos em estrutura gelatinosa, chamada cúpula, que atravessa a ampola, ocluindo completamente sua luz. O movimento da endolinfa, produzido pela aceleração angular da cabeça no plano do canal, causa deflexão da cúpula e, consequentemente, dobra os cílios das células ciliadas. A cúpula tem a mesma gravidade específica que a endolinfa e, portanto, não é afetada por forças de aceleração linear, como as exercidas pela gravidade.

Os epitélios sensoriais dos órgãos otólíticos são chamados de **mácula utricular** e **mácula sacular** (Fig. 8-25). As células ciliadas estão incrustadas no epitélio que cobre cada mácula. Da mesma maneira que as cristas ampulares, os estereocílios e quinocílio da mácula se projetam para uma massa gelatinosa. Entretanto, a massa gelatinosa da mácula contém diversos otólitos ("pedras do ouvido") compostos por cristais de carbonato de cálcio. O conjunto formado pela massa gelatinosa e otólitos é conhecido como **membrana otolítica**. Os otólitos aumentam a gravidade específica da membrana otolítica para cerca de duas vezes a da endolinfa. Consequentemente, a membrana otolítica tende a se mover quando está sujeita à aceleração, seja ela linear, como a produzida pela gravidade, ou angular, particularmente quando o centro da rotação está fora da cabeça.

Inervação do Epitélio Sensorial do Aparato Vestibular. Os corpos celulares das fibras aferentes primárias do nervo vestibular estão localizados no gânglio de Scarpa. Os neurônios são bipolares e tanto o corpo celular quanto os axônios são mielinizados. O nervo vestibular se divide em ramificações distintas para cada epitélio sensorial. O nervo vestibular é acompanhado pelos nervos coclear e facial ao entrar no meato auditivo interno do crânio.

Transdução Vestibular

Assim como as células ciliadas da cóclea, as células ciliadas vestibulares são funcionalmente polarizadas e presume-se que o mecanismo de transdução seja semelhante. Quando os estereocílios se dobram na direção do cílio mais comprido (neste caso, o **quinocílio**), aumenta a condutância da membrana apical para os cátions e a célula ciliada vestibular é despolarizada (Fig. 8-26). Por outro lado, quando os cílios se afastam do quinocílio, essas células são hiperpolarizadas. As células ciliadas fazem a liberação tônica de neurotransmissor excitatório (glutamato ou aspartato); assim, a fibra aferente com a qual ela faz sinapse tem potencial de repouso. Quando a célula ciliada é despolarizada, mais neurotransmissor é liberado e a frequência de disparo da fibra aferente aumenta. Por outro lado, quando a célula ciliada é hiperpolarizada, menos transmissor é liberado e a frequência de disparo da fibra aferente diminui ou é interrompida.

Canais Semicirculares. Acelerações angulares da cabeça produzem movimentos mínimos da endolinfa em relação à cabeça (Fig. 8-27). Isso ocorre porque a inércia da endolinfa faz com que ela se mova em relação à

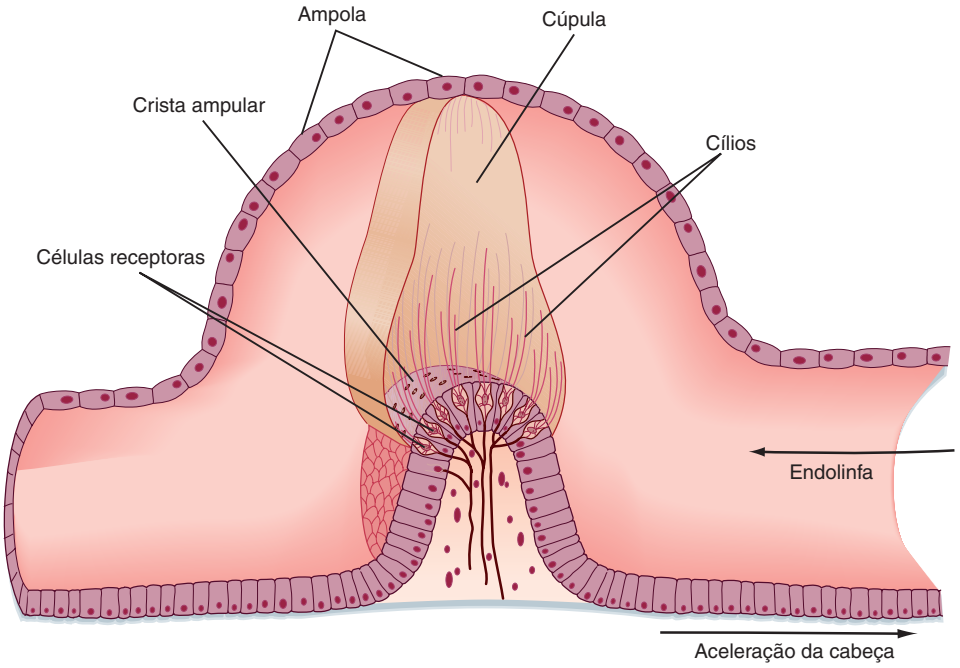


Figura 8-24. Esquema da crista ampular dentro da ampola. Os estereocílios e o quinocílio de cada célula ciliada se projetam para a cúpula, que se estende através de toda a extensão transversal da ampola.

NA CLÍNICA

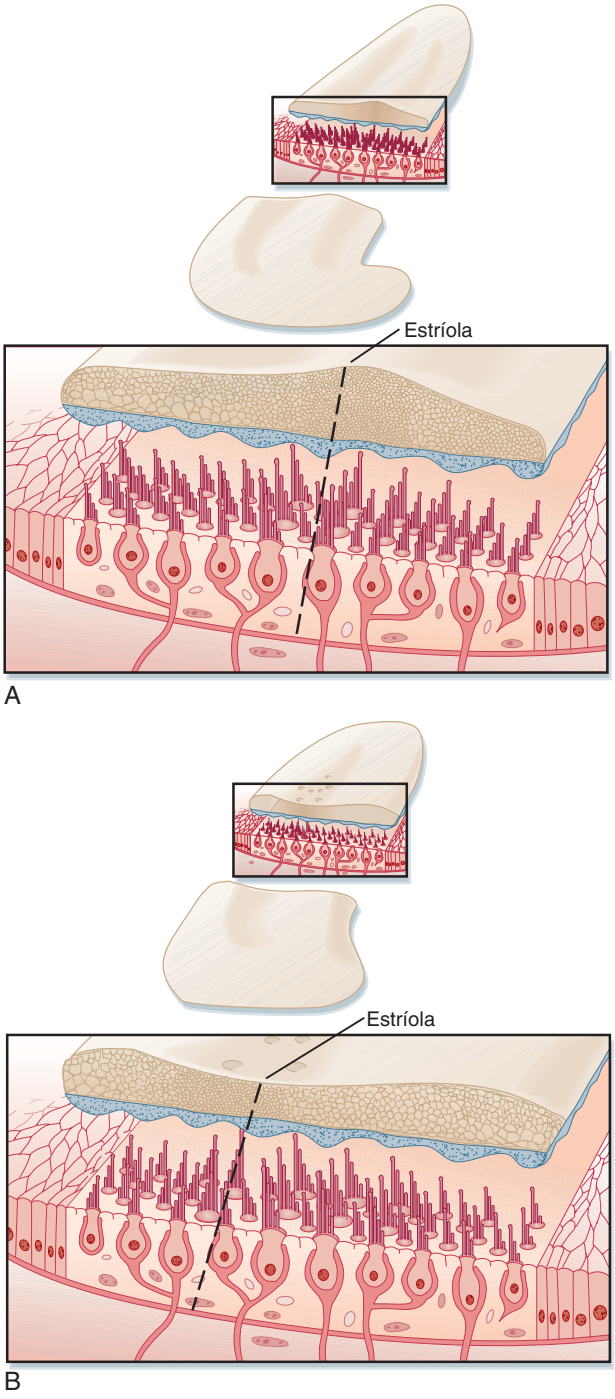
A irritação do labirinto vestibular, como na **doença de Menière**, pode causar desvios conjugados ritmados dos olhos seguidos de retorno dos olhos em movimentos sacádicos. Essa condição é conhecida como **nistagmo** (Capítulo 9). Esses movimentos oculares são acompanhados por sensação de **vertigem** e, frequentemente, **náusea.** O cérebro interpreta diferença nas informações provenientes dos dois lados do sistema vestibular como movimento da cabeça. A irritação (ou destruição) de um labirinto produz assimetria nas informações que resulta em movimentos oculares anormais e efeitos psicológicos associados.

parede do labirinto membranoso. Esse movimento distorce a cúpula, fazendo com que os cílios se dobrem e, consequentemente, altera a frequência de disparo das fibras vestibulares aferentes. Todos os cílios em determinada crista ampular estão orientados na mesma direção. No canal horizontal, os cílios estão na direção do utrículo e nas outras ampolas estão na direção oposta ao utrículo.

A maneira pela qual a aceleração angular da cabeça afeta a atividade das fibras vestibulares aferentes pode ser exemplificada pelo que ocorre nos canais horizontais. A Figura 8-27 mostra os canais horizontais e o utrículo vistos de cima. As células ciliadas, nesses canais, estão polarizadas na direção do utrículo. Portanto, o movimento da endolinfa e cílios, na direção do utrículo, aumenta a frequência de disparo das fibras aferentes; por outro lado, o movimento da endolinfa e dos cílios na direção oposta reduz essa frequência.

Na Figura 8-27, a cabeça é virada para a esquerda. Conforme a aceleração para a esquerda se inicia, a inércia faz com que a endolinfa nos canais horizontais aumente a pressão para a direita. Isso desloca os cílios das células ciliadas da ampola do canal horizontal esquerdo na direção do utrículo e desloca os cílios do canal direito na direção oposta ao utrículo. Essas ações aumentam a frequência de disparo nas fibras aferentes à esquerda e a diminuem a nas fibras aferentes à direita. Com velocidade constante de rotação (*i. e.*, sem aceleração) não ocorreria força alguma em nenhuma das cúpulas e, portanto, as células ciliadas dos dois canais apresentariam o disparo de repouso e na mesma frequência. Porém, quando a rotação é interrompida, a inércia da endolinfa cria força nas duas cúpulas, mas na direção oposta. Isso resulta em aumento da frequência na taxa de disparo das fibras aferentes à direita e redução à esquerda. O efeito pós-rotação tem importância funcional e clínica.

Órgãos Otolíticos. As células ciliadas dos órgãos otolíticos, ao contrário das presentes nas cristas ampulares, não apresentam a mesma orientação. Muito pelo contrário, elas estão orientadas em relação a uma crista, chamada de **estríola**, presente ao longo do órgão otolíticos (Fig. 8-25). No utrículo, as células ciliadas em cada lado da estríola estão polarizadas na direção da mesma, enquanto as do sáculo estão polarizadas na direção contrária. Como a estríola de cada órgão do otólito é curva, suas células ciliadas estão orientadas em todas as direções (Fig. 8-28). Quando a cabeça é inclinada, de forma que a gravidade produza aceleração linear diferente, as membranas otolíticas se movem e os cílios das células ciliadas se deslocam em nova direção. Esse deslocamento dos cílios muda o padrão de informação dos órgãos do otólito par o SNC. De maneira semelhante, a aceleração linear causada por outras forças, como a que pode ocorrer em queda livre ou na aceleração angular quando o carro faz uma curva (acelerações angulares têm componentes lineares centrípetos e tangenciais instantâneos) também afetam as informações transmitidas pelos órgãos do otólito.



● **Figura 8-25.** Estrutura dos órgãos do otólito. O sáculo é mostrado em **A** e o utrículo em **B.** (Reproduzido de Lindeman HH: Adv Otorhinolaryngol 20:405, 1973).

Vias Vestibulares Centrais

As fibras vestibulares aferentes se projetam para o tronco cerebral pelo nervo vestibular. Conforme notado acima, os corpos celulares dessas fibras aferentes estão no gânglio de Scarpa. As fibras aferentes terminam nos **núcleos vestibulares**, localizados na porção rostral do bulbo e caudal da ponte. As fibras aferentes das diversas partes do aparato vestibular terminam em núcleos vestibulares diferentes e também dão origem a ramos colaterais para o **cerebelo**.

Os núcleos vestibulares dão origem a diversas projeções, por meio do **fascículo longitudinal medial**, para os núcleos oculomotores. Portanto, não nos surpreende que os núcleos vestibulares exerçam potente controle sobre os movimentos oculares (o **reflexo vestíbulo-ocular**). Outras projeções dão origem aos **tratos vestibuloespinal lateral** e **medial** que ativam os músculos do tronco e do pescoço, respectivamente, contribuindo, assim, para o equilíbrio e os movimentos da cabeça (**reflexo vestibulocólico**). Existem projeções vestibulares para o cerebelo, formação reticular e complexo vestibular contralateral, assim como para o tálamo. Este último é o mediador da sensação consciente da atividade vestibular. Fibras vestibulares eferentes também se originam dos núcleos vestibulares. Os reflexos vestibulares e testes clínicos da função vestibular são descritos no Capítulo 9.

SENTIDOS QUÍMICOS

Os sentidos **gustativo** (gosto) e **olfativo** (odor) dependem de estímulos químicos que estão presentes na comida e na bebida ou no ar. Na evolução dos seres humanos, esses sentidos químicos não tiveram a mesma importância à sobrevivência que os outros sentidos, mas eles contribuem consideravelmente para a qualidade da vida e são estimulantes importantes da digestão. Em outros animais, os sentidos químicos têm mais importância para sua sobrevivência e sua ativação evoca diversos reflexos sociais, incluindo o acasalamento, a territorialidade e a alimentação.

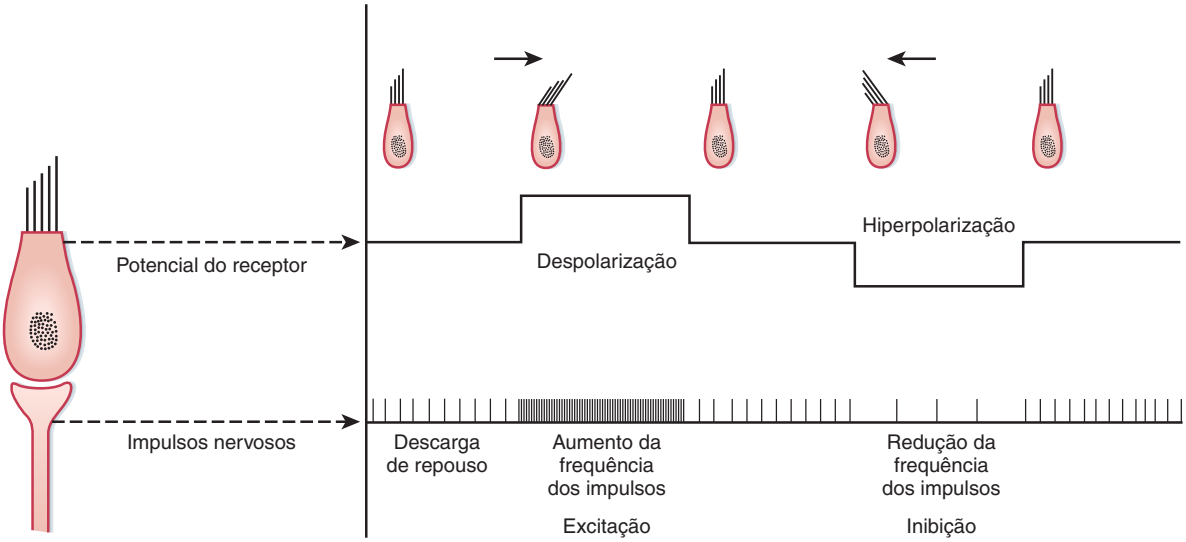
Paladar

Os estímulos que conhecemos como sabores são, na realidade, uma mistura de cinco qualidades elementares do sabor: salgado, doce, azedo, amargo e umami. Estímulos que são particularmente eficazes no desencadeamento dessas sensações incluem, respectivamente, o cloreto de sódio, a sacarose, o ácido hidroclórico, a quinina e o glutamato monossódico. Umami tem sido descrito como o gosto proteico de carne.

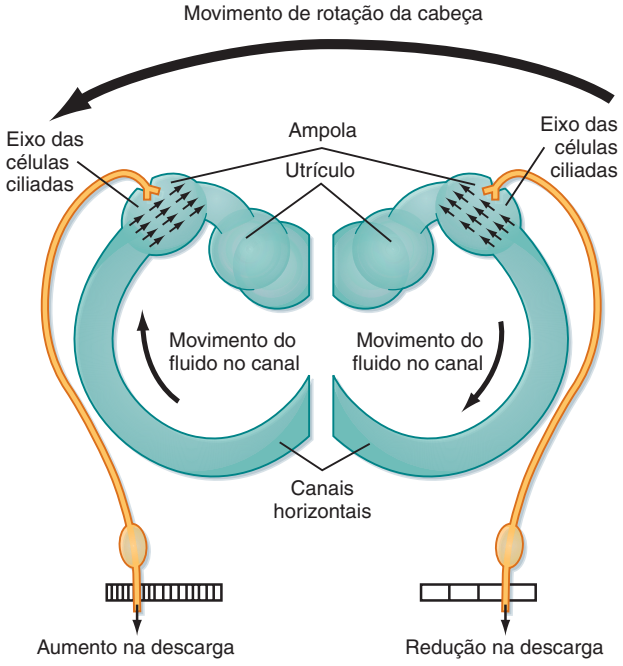
Receptores Gustativos

A sensação do paladar depende da ativação de quimiorreceptores localizados nos corpúsculos gustativos. O corpúsculo gustativo consiste de grupo de 50 a 150 receptores, assim como células de sustentação e células basais (Fig. 8-29, *A*). As células quimiorreceptoras fazem sinapse, em suas bases, com as fibras aferentes primárias. Pode-se distinguir dois tipos de quimiorreceptores pelas diferenças no conteúdo de suas vesículas sinápticas: um tipo tem vesículas com centro denso, enquanto o outro tem vesículas arredondadas claras. O ápice das células tem microvilosidades que se estendem na direção do poro gustativo. Os quimiorreceptores vivem apenas por 10 dias. Eles são continuamente substituídos por outros quimiorreceptores, que se diferenciam a partir de células basais localizadas próximo da base dos corpúsculos gustativos.

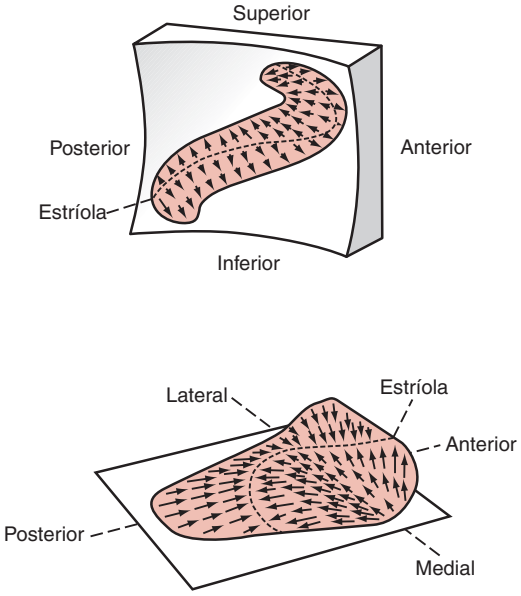
As moléculas quimiorreceptoras, cada uma especializada para um tipo de estímulo, encontram-se nas microvilosidades dos quimiorreceptores e detectam moléculas estimuladoras que se difundem para o poro gustativo a partir da camada líquida que as banham. Parte desse líquido se origina de glândulas adjacentes



● **Figura 8-26.** Polarização funcional das células ciliadas vestibulares. Quando os estereocílios são deslocados na direção do quinocílio, a célula ciliada é despolarizada e a fibra aferente é excitada. Quando os estereocílios são deslocados na direção oposta ao quinocílio, a célula ciliada é hiperpolarizada e a descarga aferente diminui ou é interrompida. (Reproduzido de Kandel ER, Schwartz JH: Principles of Neural Science. New York, Elsevier, 1981.)



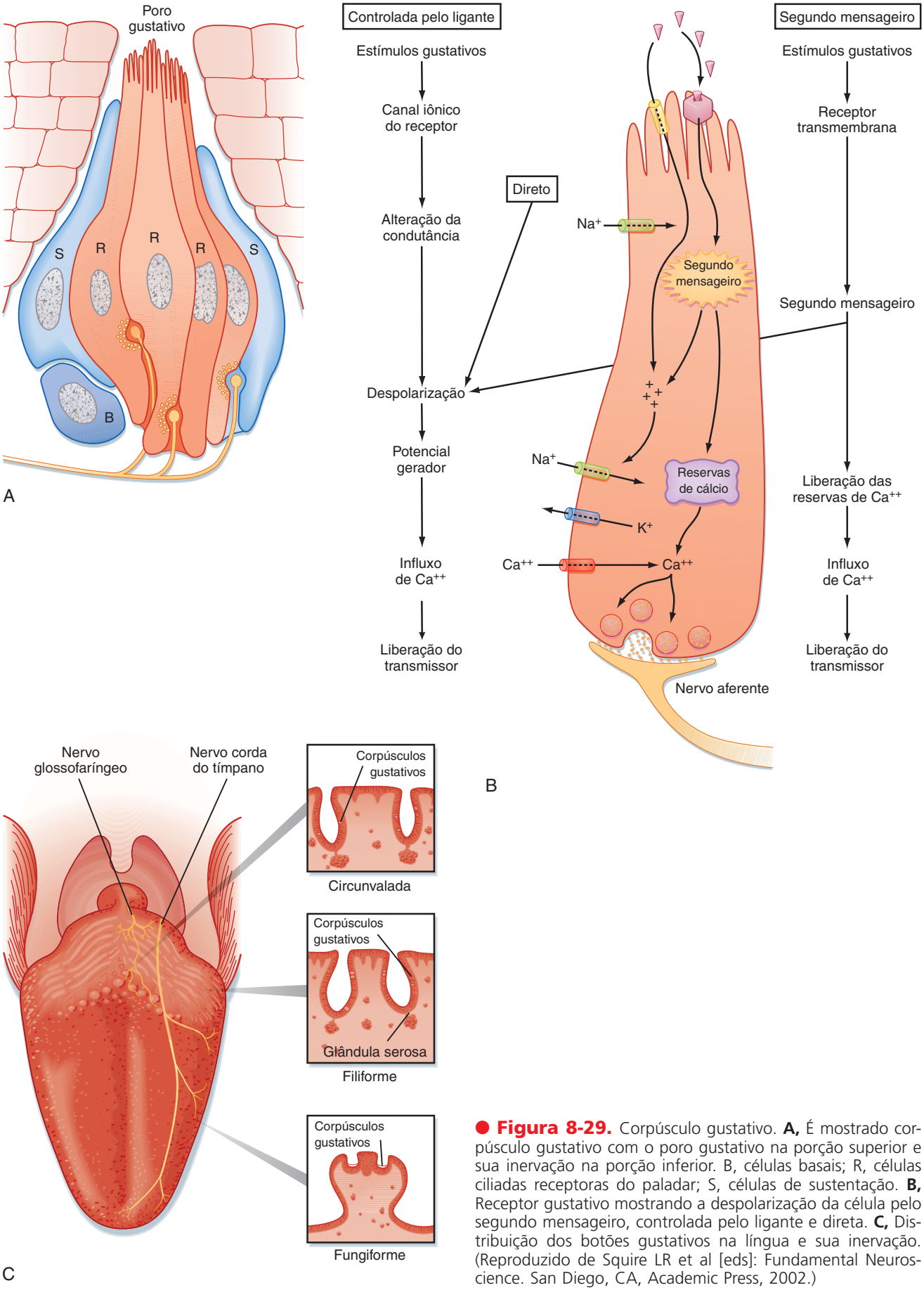
● **Figura 8-27.** Efeito do movimento da cabeça para a esquerda na atividade das fibras vestibulares aferentes, que inervam as células ciliadas dos canais semicirculares horizontais. As setas pequenas indicam a polaridade funcional das células ciliadas. A seta maior, na porção superior da figura, indica o movimento da cabeça; as setas abertas indicam o movimento relativo da endolinfa.



● **Figura 8-28.** Polarização funcional das células ciliadas nos órgãos do otólito. **A,** Sáculo. **B,** Utrículo. Em cada caso, a estríola está indicada pela linha pontilhada. (Reproduzido de Spoendlin HH. In Wolfson RJ [ed]: The Vestibular System and Its Diseases. Philadelphia, University of Pennsylvania Press, 1966.)

aos corpúsculos gustativos. Alguns estímulos podem passar diretamente para a célula a fim de despolarizá-la (Na^+ e H^+ para os sabores salgado e azedo) ou para abrir canais de cátions para gerar o potencial de receptor (também salgado e azedo), enquanto outros (sacarose, quinina e glutamato para doce, amargo e umami) ativam segundo mensageiro que pode abrir canais de cátions ou ativar diretamente as reservas intracelulares de Ca^{++} (Fig. 8-29, *B*). Em cada caso, a despolarização do receptor evoca potencial gerador que resulta na liberação de neurotransmissor excitatório e, consequentemente, na geração de potenciais de ação na fibra aferente primária que são transmitidos ao SNC.

Entretanto, a codificação do gosto não é baseada, inteiramente, na seletividade dos quimiorreceptores para os diversos sabores primários porque cada célula res-



● **Figura 8-29.** Corpúsculo gustativo. **A,** É mostrado corpúsculo gustativo com o poro gustativo na porção superior e sua inervação na porção inferior. B, células basais; R, células ciliadas receptoras do paladar; S, células de sustentação. **B,** Receptor gustativo mostrando a despolarização da célula pelo segundo mensageiro, controlada pelo ligante e direta. **C,** Distribuição dos botões gustativos na língua e sua inervação. (Reproduzido de Squire LR et al [eds]: Fundamental Neuroscience. San Diego, CA, Academic Press, 2002.)

ponde à gama de estímulos, mas, mais intensamente, a um tipo de estímulo. Como a maioria dos sabores naturais contém substâncias químicas que afetam as respostas de diversos quimiorreceptores, o reconhecimento da qualidade do gosto parece depender do padrão da informação de população de quimiorreceptores, cada um respondendo, de modo diferente, aos componentes do estímulo. A intensidade do estímulo é refletida no total da atividade produzida.

Distribuição e Inervação dos Corpúsculos Gustativos

Os corpúsculos gustativos se encontram em diversos tipos de papilas gustativas encontradas na língua, no palato, na faringe e na laringe. Os tipos de papilas gustativas incluem as **papilas fungiformes** e **filiformes**, nas partes anterior e lateral da língua, e **papilas circunvaladas**, na base da língua (Fig. 8-29, *C*). Estas contêm centenas de corpúsculos gustativos. Nos humanos, a língua tem várias centenas de corpúsculos gustativos. A sensibilidade das diferentes regiões da língua para diversos tipos do paladar varia discretamente porque os corpúsculos gustativos, que respondem a cada tipo de sabor, são muito distribuídos. Os corpúsculos gustativos são inervados por três nervos cranianos. O nervo corda do tímpano, ramo do **nervo facial** (NC VII), inerva os corpúsculos gustativos presentes nos dois terços anteriores da língua, e o **nervo glossofaríngeo** (NC IX) inerva os corpúsculos gustativos no terço posterior da língua (Fig. 8-29, *C*). O **nervo vago** (NC X) inerva alguns corpúsculos gustativos na laringe e na parte superior do esôfago.

Vias Centrais do Paladar

Os corpos celulares das fibras gustativas, nos nervos cranianos VII, IX e X, estão localizados nos **gânglios geniculado, petroso** e **nodoso**, respectivamente. Os processos centrais das fibras aferentes entram no bulbo, se unem ao trato solitário e fazem sinapse no **núcleo do trato solitário**. Em alguns animais, incluindo diversas espécies de roedores, os neurônios gustativos de segunda ordem do núcleo solitário se projetam, rostralmente, para o núcleo parabraquial ipsilateral, o qual, por sua vez, se projeta para a parte de células pequenas (parvocelular) do núcleo **ventroposterior medial** do tálamo (VPMpc). Em macacos, o núcleo solitário se projeta diretamente para o núcleo VPMpc. Esse núcleo se conecta a duas áreas gustativas diferentes do córtex cerebral, uma na área do rosto, no córtex S1, e a outra na ínsula. Característica incomum da via gustativa central é o fato de ser via em que predomina a ausência de cruzamento (ao contrário das vias somatossensoriais, visual e auditiva centrais, nas quais o cruzamento é predominante).

NA CLÍNICA

A gustação não é avaliada no exame neurológico de rotina. Entretanto, exame detalhado pode incluir a aplicação de substâncias teste nos dois terços anteriores e no terço posterior da língua de cada lado. A língua deve ser mantida em protrusão para evitar a mistura das substâncias teste com a saliva e a subsequente redistribuição para outras áreas da língua. A gustação também pode ser testada pela aplicação de corrente galvânica na língua. A sensação de gosto pode ser perdida, por exemplo, após lesão de nervo craniano que contenha fibras gustativas aferentes.

Olfato

O olfato é mais bem desenvolvido nos animais (**animais macrosmáticos**) do que nos seres humanos e outros primatas (**animais microsmáticos**). A habilidade dos cachorros de rastrear outros animais baseados no olfato é legendária, assim como o uso de **ferormônios** pelos insetos para atrair outros insetos para acasalamento. Entretanto, o olfato contribui para nossa vida emocional e os odores podem desencadear memórias. Além disso, ele nos ajuda a evitar o consumo de alimentos estragados e nos ajuda a detectar situações perigosas, como, por exemplo, o forte odor adicionado ao gás natural, que é inodoro e incolor.

Receptores Olfativos

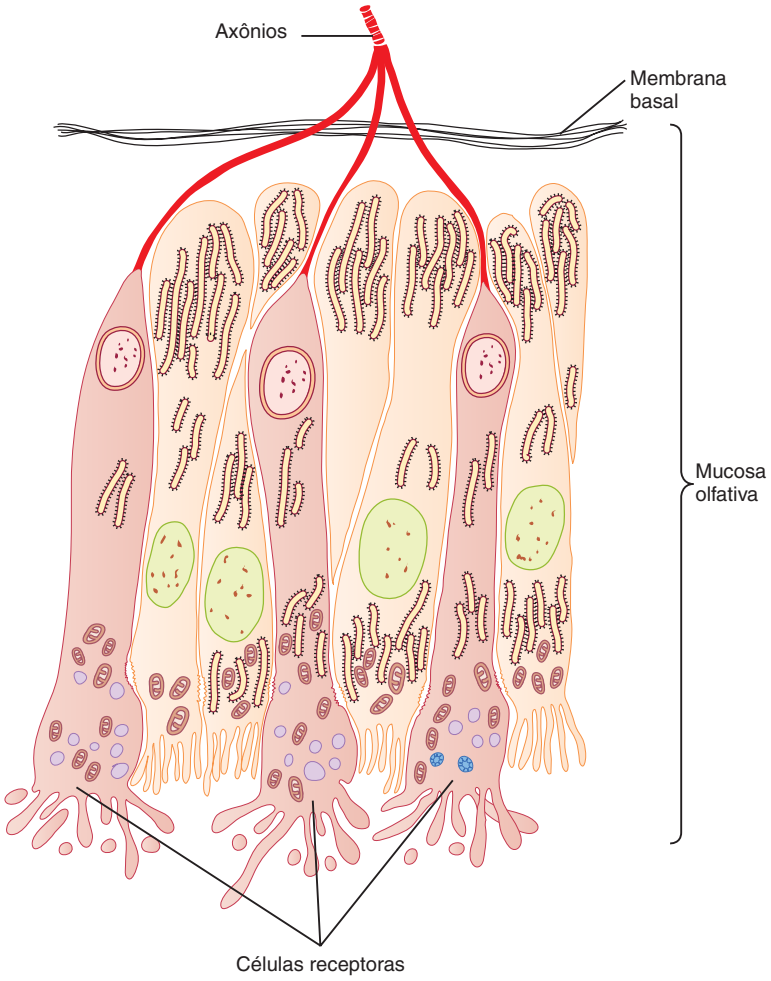
Os quimiorreceptores olfativos são células nervosas bipolares (Fig. 8-30) localizadas na **mucosa olfativa,** parte especializada da nasofaringe. Os cílios imóveis, presentes na sua superfície apical, contêm quimiorreceptores que detectam substâncias químicas odoríferas dissolvidas na camada de muco que os recobre. De sua superfície basal sai axônio não mielinizado que se une a outros **filamentos nervosos olfativos** e penetram na base do crânio, pela de aberturas na **lâmina cribriforme** do osso etmoide. Esses nervos olfativos fazem sinapse no **bulbo olfativo**, parte do hemisfério cerebral localizada na base da cavidade craniana, logo abaixo do lobo frontal (Fig. 8-31).

Os humanos têm aproximadamente 10 milhões de quimiorreceptores olfativos. Da mesma forma que as células gustativas, os quimiorreceptores olfativos têm vida curta (cerca de 60 dias), sendo substituídos continuamente. Entretanto, as células receptoras olfativas são, na realidade, neurônios e, portanto, são os únicos neurônios que se regeneram continuamente durante toda a vida.

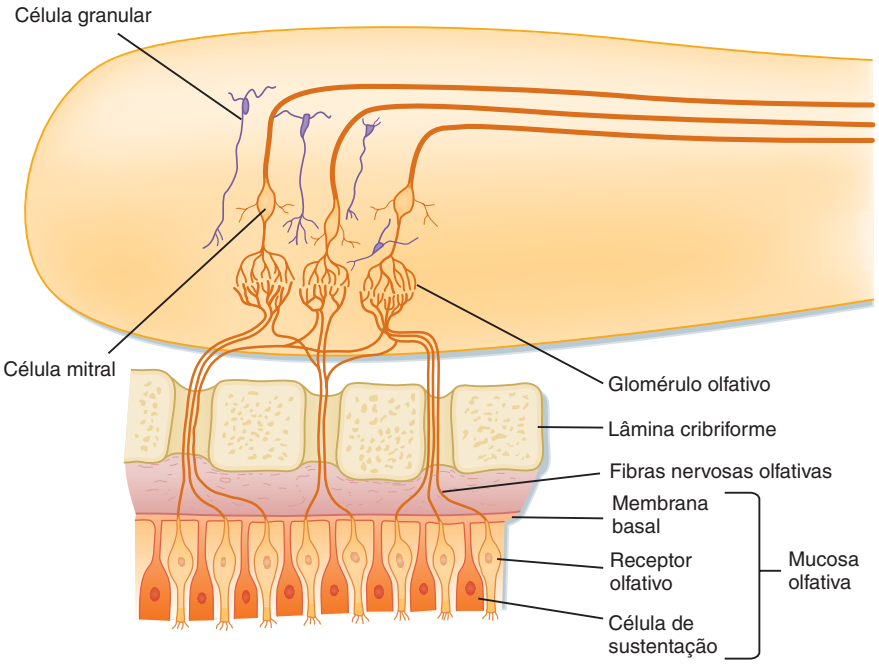
Moléculas odoríferas são apresentadas à mucosa olfativa pelas correntes de ar ou a partir da cavidade oral durante a alimentação. Fungar aumenta o influxo dessas moléculas. As moléculas odoríferas se ligam, temporariamente, a uma proteína olfativa ligante presente no muco, que é secretada por glândula na cavidade nasal.

O odor tem mais qualidades primárias do que o gosto. Cerca de 1.000 receptores odoríferos diferentes estão codificados no genoma humano e, apesar de, provavelmente, só termos cerca de 350 tipos funcionais, eles representam a maior população de receptores ligados à proteína G no genoma. A mucosa olfativa também contém receptores somatossensoriais do nervo trigêmeo. Ao fazer testes clínicos olfativos, é necessário evitar a ativação desses receptores somatossensoriais com estímulos térmicos ou nocivos, como os "sais de amônia".

A codificação olfativa lembra a codificação gustativa, pois a maioria dos odores naturais consiste de moléculas que excitam várias classes de quimiorreceptores olfativos. A codificação de determinado odor depende da resposta de vários quimiorreceptores olfativos e a intensidade do odor é representada pela quantidade total da atividade neural aferente.



● **Figura 8-30.** Quimiorreceptores olfativos e células de sustentação. (Reproduzido de Lorenzo AJD. In Zotterman Y [ed]: Olfaction and Taste. Elmsford, NY, Pergamon, 1963.)



● **Figura 8-31.** Esquema de corte sagital de bulbo olfativo mostrando as terminações das células quimiorreceptoras olfativas no glomérulo olfativo e os neurônios intrínsecos do bulbo olfativo. Os axônios das células mitrais são mostrados deixando-se o trato olfativo à direita. (Modificado de House EL, Pansky B: A Functional Approach to Neuroanatomy, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1967.)

Vias Centrais

A primeira etapa da via olfativa fica localizada no bulbo olfativo, parte especializada do córtex cerebral. Ele contém **células mitrais** e interneurônios (**células granulares; células perigranulares**) (Fig. 8-31). Os dendritos das células mitrais são longos e se ramificam para formar os componentes pós-sinápticos dos glomérulos olfativos. As fibras olfativas aferentes, provenientes da mucosa olfativa que chegam ao bulbo olfativo se ramificam ao se aproximar dos glomérulos olfativos e fazem sinapses com os dendritos das células mitrais. Cada glomérulo é alvo de milhares de fibras olfativas aferentes, e cada uma usa o mesmo tipo de receptor olfativo. Isso é ainda mais incrível porque as células receptoras olfativas são regeneradas continuamente e novos axônios devem percorrer o caminho para o glomérulo certo. As células granulares e perigranulares são interneurônios inibidores. Elas formam **sinapses dendrodendríticas recíprocas** com os dendritos das células mitrais. A atividade na célula mitral despolariza as células inibidoras que fazem sinapse com ela e, por sua vez, libera GABA, neurotransmissor inibidor, no glomérulo original adjacente. Como cada glomérulo é especializado por ser o alvo de fibras olfativas aferentes específicas para combinação única de odores, essa parece ser uma forma de acentuar o contraste do estímulo, semelhante ao que as células horizontais da retina fazem. Além disso, ele também fornece um mecanismo de adaptação para a estimulação contínua.

Os axônios das células mitrais deixam o bulbo olfativo e entram nos tratos olfativos. A partir daí, as conexões olfativas passam a ser progressivamente mais complexas. Existe um núcleo, nos tratos olfativos, chamado **núcleo olfativo anterior**, que recebe informações do bulbo olfativo e se projeta para o bulbo olfativo contralateral pela **comissura anterior**. À medida que cada trato olfativo se aproxima da base do cérebro, ele se divide em **estrias olfativas laterais** e **mediais**. Os axônios das estrias olfativas laterais fazem sinapse no córtex olfativo primário, que inclui o **córtex pré-piriforme** (e, em muitos animais, o lobo piriforme). As estrias olfativas mediais incluem projeções para a **amígdala**, bem como para a parte basal da região anterior do cérebro. Essas estruturas são partes do, ou estão ligadas, diretamente, no sistema límbico (Capítulos 10 e 11).

Note que a via olfativa é o único sistema sensorial que não tem ligação obrigatória com o tálamo antes de chegar ao córtex. Entretanto, a informação olfativa chega ao núcleo mediodorsal do tálamo, sendo, então, transmitida ao córtex pré-frontal e ao córtex orbitofrontal. O papel funcional do olfato, além da percepção consciente dos odores, inclui o fornecimento de qualidades sutis do gosto ao aumentar a estreita faixa de receptores gustativos com o grande repertório dos receptores olfativos. Além disso, por suas conexões íntimas com estruturas límbicas, e, por extensão, hipotalâmicas, fornece informações para mecanismos subconscientes relacionadas com as emoções, a memória e o comportamento sexual.

NA CLÍNICA

O olfato normalmente não é examinado nos exames neurológicos de rotina. Entretanto, o olfato pode ser testado pedindo-se ao paciente que cheire e identifique uma substância. Deve-se examinar cada narina, isoladamente, enquanto a outra permanece ocluída. Odores fortes, como a amônia, devem ser evitados porque também podem ativar fibras do nervo trigêmeo. O olfato pode ser perdido (**anosmia**) após fratura da base do crânio ou após lesão de um ou de ambos os bulbos olfativos ou tratos por um tumor (como o **meningioma do sulco olfativo**). Aura, com odor desagradável, em geral, cheiro de borracha queimada, ocorre durante **crises epilépticas do tipo uncinado**, que são convulsões originadas no lobo temporal medial.

CONCEITOS-CHAVE

1. A luz entra nos olhos pela córnea e pelo cristalino e é focalizada na retina, que reveste a porção posterior dos olhos. A córnea é a superfície de refração mais potente, mas o poder do cristalino é variável, permitindo que a imagem de objetos próximos seja focalizada na retina. A íris regula a profundidade do campo de visão e a quantidade de luz que entra no olho.
2. A retina tem 10 camadas. A camada mais externa de fotorreceptores faz a transdução da luz. Os fotorreceptores fazem sinapse com as células bipolares da retina, que, por sua vez, fazem sinapse com outros interneurônios e células ganglionares. As células ganglionares se projetam para o cérebro pelo nervo óptico. O disco óptico, por onde o nervo óptico deixa a retina, não tem fotorreceptores, sendo, portanto, um ponto cego. A fóvea e a mácula, que a cerca, são as regiões da retina com o maior grau de resolução espacial.
3. Os bastonetes da retina têm grande sensibilidade, não discriminam as cores e funcionam melhor com níveis baixos de luz. Os cones têm sensibilidade menor, mas têm resolução espacial maior. A visão de cores depende de três tipos de cones com sensibilidades espectrais diferentes.
4. As células bipolares e várias células ganglionares têm campos receptivos com organização *on-center*/*off-surround* ou *off-center*/*on-surround* respectivamente, centro *on*, ânulo *off* e centro *off*, ânulo *on*. As células horizontais são mediadoras do antagonismo centro-periferia. Os fotorreceptores, células bipolares e células horizontais modulam seu potencial de membrana em resposta ao estímulo, mas as células ganglionares geram potenciais de ação.
5. Os axônios das células ganglionares, presentes na retina temporal, se projetam para o lado ipsilateral do cérebro, enquanto os da retina nasal cruzam no quiasma óptico. Como o cristalino inverte a imagem que chega à retina, cada lado do campo visual, de ambos os olhos, é projetado no lado contralateral do cérebro. No núcleo geniculado lateral (NGL) do tálamo, a informação proveniente de cada olho termina em camadas distintas e as células ganglionares M (sensíveis ao movimento) e P (sensíveis

aos detalhes e às cores) também se projetam para camadas separadas.

6. O NGL se projeta para o córtex visual primário (estriado), por meio das radiações visuais, terminando, principalmente, na camada 4, onde existe mapa retinotópico. Nesse mapa, a informação de um dos dois olhos termina em pontos adjacentes para criar colunas de dominância ocular que se estendem, verticalmente, pelo córtex. Neurônios corticais estriados fora da camada 4 respondem melhor a barras ou bordas com determinada orientação. As células que preferem estímulos de determinada orientação estão grupadas em colunas de orientação.
7. As várias áreas corticais visuais extraestriadas têm diferentes funções. Algumas áreas do córtex temporal inferior são influenciadas, principalmente, pelas células P e atuam na detecção da forma, visão de cores e discriminação da face. As células M influenciam regiões dos córtices temporal médio e parietal que atuam na detecção de movimentos e no controle dos movimentos oculares.
8. Um tom puro é caracterizado em termos de sua amplitude, frequência e fase. Alguns sons naturais representam combinação de tons puros. O decibel é a unidade da pressão do som.
9. A orelha e o canal auditivo transportam sons aéreos para a membrana timpânica. Os três ossos pequenos (ossículos) do ouvido médio transmitem as vibrações da membrana timpânica para a janela oval do ouvido interno, que é cheio por líquido. A audição é mais sensível na faixa de 3.000 Hz, devido às dimensões do canal auditivo e da mecânica dos ossículos.
10. A cóclea, no ouvido interno, tem três compartimentos principais: a escala vestibular, a escala timpânica e a escala média (duto coclear). O ducto coclear é revestido, em um lado, pela membrana basilar, na qual se encontra o órgão de Corti, o mecanismo de transdução do som.
11. Quando a membrana basilar oscila, em resposta às ondas de pressão introduzidas na escala vestibular, pela janela oval, os estereocílios das células ciliadas do órgão de Corti estão expostos a forças de cisalhamento, que abrem canais nos mecanorreceptores. Isso resulta em alterações da condutância da membrana que criam o potencial gerador nas fibras nervosas cocleares.
12. Sons de alta frequência ativam melhor as células ciliadas na base da cóclea, enquanto sons de baixa frequência ativam as células próximas ao ápice. Tal organização tonotópica também é encontrada nas estruturas auditivas centrais, incluindo os núcleos cocleares, o complexo olivar superior, o colículo inferior, o núcleo geniculado medial e o córtex auditivo primário.
13. O processamento auditivo em diversos pontos da via auditiva central contribui para a localização do som, a análise da frequência e intensidade sonora e o reconhecimento da fala.
14. O aparato vestibular é parte do ouvido interno. Ele inclui três canais semicirculares (horizontal, superior e posterior) e dois órgãos otolíticos (utrículo e sáculo) de cada lado. Eles fazem a transdução da aceleração angular e linear da cabeça, respectivamente. Os três canais semicirculares são ortogonais entre si, de forma que podem determinar a aceleração da cabeça em qualquer plano de movimento.
15. Cada canal semicircular contém células ciliadas sensoriais, cujos cílios se estendem para a cúpula, que ocupa toda a extensão transversal do canal cheio com endolinfa. A aceleração angular da cabeça desloca a endolinfa e a cúpula, curvando os cílios. Se os estereocílios se deslocarem na direção do quinocílio, as células ciliadas são despolarizadas, causando aumento na frequência de disparo da fibra aferente.
16. Nos órgãos otolíticos, os cílios se projetam para membrana otolítica. A aceleração da cabeça, como a que ocorre com movimentos lineares ou mudança de posição em relação à força da gravidade, desloca a membrana otolítica (devido à massa dos otólitos), mudando o padrão de disparo das células ciliadas, dependendo de sua orientação.
17. As vias vestibulares centrais incluem as conexões aferentes para os núcleos vestibulares e o cerebelo. A ativação das fibras vestibulares aferentes é detectada pelo cérebro como aceleração da cabeça ou mudança de posição, sendo transmitida pelos núcleos vestibulares a vias mediadoras dos movimentos compensatórios dos olhos, dos movimentos do pescoço e dos ajustes na postura.
18. Os corpúsculos gustativos contêm células quimiorreceptoras dispostas em torno do poro gustativo. Os corpúsculos gustativos ficam localizados em vários tipos de papilas na língua, na faringe e na laringe. Cinco tipos de receptores gustativos detectam as cinco qualidades elementares do gosto: salgado, doce, azedo, amargo e umami. Os sabores complexos são sinalizados por padrões de códigos populacionais usando diversas classes de receptores e pela correlação central com as informações olfativas que os acompanham.
19. Fibras gustativas aferentes fazem sinapse nos núcleos do trato solitário. A ligação talâmica ocorre com parte do núcleo VPM e as áreas que recebem informações sobre o gosto ficam localizadas no córtex S1 e na ínsula.
20. Os odores são detectados pelas células quimiorreceptoras olfativas na mucosa olfativa, que se regeneram continuamente. Essas células são neurônios verdadeiros que têm grande variedade de receptores ligados às proteínas G que permitem a detecção de centenas de moléculas odoríferas.
21. Axônios olfativos individuais se projetam para os glomérulos olfativos, específicos para cada tipo de estímulo, no bulbo olfativo. Eles fazem sinapse com os dendritos das células mitrais, que têm sinapses recíprocas com os interneurônios inibidores. Essa organização sináptica, nos glomérulos, é responsável pela adaptação do estímulo e acentuação do contraste.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 9

Organização da Função Motora

Os movimentos representam o modo principal pelo qual interagimos com o mundo. A maior parte de nossas atividades, como correr, esticar os membros superiores para alcançar algo, comer, falar, escrever ou ler, envolve atos motores. Assim, o controle motor é a principal função do sistema nervoso e, do ponto de vista da evolução, é, provavelmente, a principal razão para o desenvolvimento do sistema nervoso. Não é surpresa o fato de boa parte do sistema nervoso ser devotada ao controle motor, que pode ser definido como a geração de sinais, para coordenar a contração da musculatura do corpo e da cabeça, para manter a postura ou realizar um movimento (transição entre duas posturas).

Já que uma grande parte do sistema nervoso participa do controle motor, lesões ou doenças do sistema nervoso, em geral, resultam em anormalidades motoras. Por outro lado, determinados sintomas motores ajudam a determinar a localização da região lesada ou com funcionamento deficiente, tornando a avaliação da função motora uma ferramenta clínica importante para os médicos.

Neste capítulo, é descrita cada área importante do sistema nervoso envolvida no controle motor, iniciando-se pela medula, seguida do tronco cerebral, córtex cerebral, cerebelo e gânglios da base. Os movimentos oculares são descritos no final do capítulo, devido aos circuitos especializados envolvidos em sua geração. Apesar de cada área ser descrita separadamente, é importante lembrar que elas são muito interdependentes e que a maioria dos movimentos resulta da ação coordenada de diversas regiões do encéfalo. Por exemplo, até mesmo os reflexos espinais, mediados por circuitos locais na medula, podem ser modificados por comandos motores descendentes e, virtualmente, todos os movimentos voluntários são gerados pela ativação dos circuitos medulares (ou núcleos análogos do tronco cerebral para os músculos da cabeça e rosto).

PRINCÍPIOS DA ORGANIZAÇÃO MEDULAR

A medula tem diversos níveis de organização, incluindo a organização segmentar, que será nosso foco inicial. A organização segmentar se refere ao fato de que existem circuitos e conexões básicas em cada nível da medula e que são, em sua maior parte, confinadas a um segmento único ou a alguns segmentos adjacentes. Os reflexos medulares básicos (*i. e.*, o miotático, miotático inverso e reflexos de flexão) são mediados por esses circuitos. Entretanto, o sistema proprioespinal, que é uma série de neurônios cujos axônios percorrem a medula de alto a baixo para interligar os diversos níveis, está superposto a essa organização segmentar. Esse sistema permite a coordenação da atividade em diferentes níveis medulares, o que é importante para o comportamento que envolve os membros anteriores e os membros posteriores, como a locomoção. Finalmente, existem os tratos motores descendentes (e sensoriais ascendentes) que interagem com esses circuitos da medula. Essas vias motoras transportam sinais relacionados ao movimento voluntário, mas eles também são importantes para os aspectos da função motora controlados automaticamente (ou inconscientemente), como a determinação do tônus muscular (a resistência no repouso dos músculos às variações de seu comprimento).

Neurônios Motores Somáticos

As contrações das fibras musculares esqueléticas são responsáveis pelos movimentos do corpo. Essas fibras são inervadas por neurônios grandes, chamados **neurônios motores** α, presentes no corno ventral da medula e nos núcleos dos nervos cranianos. Esses neurônios são grandes, multipolares, medindo cerca de 70 μm de diâmetro. Seus axônios saem da medula pelas raízes ventrais e do tronco cerebral por diversos nervos cranianos. Os axônios motores são distribuídos para os músculos esqueléticos apropriados pelos nervos periféricos, terminando em sinapses chamadas **junções neuromusculares** ou **placas motoras** nas fibras musculares esqueléticas.

Cada músculo esquelético é inervado por grupo de neurônios motores α, situados em um **núcleo motor.** No corno ventral, um núcleo motor é, tipicamente, um conjunto de neurônios motores na forma de linguiça, que se estende por vários segmentos da medula.

A **unidade motora** é um neurônio motor α e todas as fibras musculares esqueléticas que seu axônio inerva. Nos mamíferos, cada fibra muscular esquelética é inervada por um só neurônio motor α. Entretanto, determinado neurônio motor α pode inervar número variável de fibras musculares esqueléticas; esse número depende do quão fino deve ser o controle motor. Para músculos muito regulados, como os músculos do olho, um neurônio motor α inerva, apenas, algumas fibras musculares esqueléticas. Entretanto, no músculo de membro proximal, como o quadríceps femoral, um só neurônio motor α inerva milhares de fibras musculares esqueléticas.

A unidade motora pode ser considerada a unidade básica do movimento. Quando o neurônio motor α manda impulsos em condições normais, todas as fibras musculares da unidade motora se contraem. Determinado neurônio motor α pode participar de diversos reflexos e movimentos voluntários. Como as decisões sobre se as informações de diversas fontes sinápticas causarão a contração de determinada fibra muscular

são feitas no nível do neurônio motor α (nos mamíferos), esses neurônios motores são referidos como a **via final comum.**

Outro tipo de neurônio motor é conhecido como **neurônio motor** γ. Os neurônios motores γ são menores do que os neurônios motores α; eles têm diâmetro total de cerca de 35 μm. Os neurônios motores γ, que se projetam para um determinado músculo, estão localizados no mesmo núcleo motor que os neurônios motores α que inervam esse músculo. Os neurônios motores γ não inervam fibras musculares esqueléticas comuns, mas fazem sinapses com fibras musculares estriadas especializadas, as **fibras musculares intrafusais,** encontradas nos fusos musculares (ver adiante).

As fibras musculares esqueléticas pertencentes à determinada unidade motora são referidas como unidade muscular. Todas as fibras musculares, em uma unidade muscular, são do mesmo tipo histoquímico (*i. e.*, elas são de contração lenta [tipo I] ou de contração rápida [tipo IIA ou IIB]). Ver o Capítulo 12 para discussão aprofundada sobre os tipos de fibras musculares.

As primeiras unidades motoras, ativadas pelo esforço voluntário ou durante atos reflexos, são as que têm os menores axônios motores; essas unidades motoras geram as menores forças contráteis e permitem que a contração inicial tenha ajuste fino. À medida que mais unidades motoras são recrutadas, neurônios motores com axônios progressivamente mais calibrosos são envolvidos, gerando quantidades gradativamente maiores de tensão. Esse recrutamento ordenado das unidades motoras é chamado **princípio do tamanho,** porque as unidades motoras são recrutadas conforme o calibre de seus axônios motores. O princípio do calibre ocorre porque neurônios motores pequenos são ativados mais facilmente do que neurônios motores maiores. Lembre-se de que, se uma sinapse excitatória está ativa, ela abrirá canais na membrana pós-sináptica, causando corrente pós-sináptica excitatória (CPSE). A mesma CPSE irá provocar alteração maior de potencial no cone axonal de neurônio motor pequeno do que no de neurônio motor maior, simplesmente, como uma consequência da lei de Ohm (V = RI) e do fato de que neurônios motores menores têm membrana com maior resistência do que os neurônios motores maiores. Portanto, se nos lembrarmos de que os potenciais pós-sinápticos excitatórios (PPSEs) no sistema nervoso central (SNC) são pequenos e precisam se somar para atingir o limiar de disparo dos potenciais de ação, é fácil entender que, conforme o nível de bombardeamento sináptico aumenta, a despolarização atingirá o limiar primeiro nos neurônios motores menores para nível de bombardeamento idêntico. Geralmente essa conclusão é verdadeira; entretanto, pode haver exceções e, nesses casos, presume-se que as vias motoras descendentes devem fornecer níveis diferentes de estímulos sinápticos para neurônios motores de tamanhos diferentes.

No Capítulo 11 são discutidos os neurônios motores autonômicos.

NA CLÍNICA

A **eletromiografia** é um modo clinicamente útil para monitorar a atividade motora. Um eletródio é inserido em um músculo esquelético para registrar a soma dos potenciais de ação das fibras musculares esqueléticas de uma unidade motora (Fig. 12-7). Se não for notada qualquer atividade espontânea, deve-se pedir ao paciente que contraia o músculo voluntariamente para aumentar a atividade das unidades motoras. Conforme a força da contração voluntária aumenta, mais unidades motoras são recrutadas. Além do recrutamento de mais unidades motoras, a força da contração aumenta com o aumento da frequência de disparo dos neurônios motores α ativos. A eletromiografia é usada para diversas finalidades. Por exemplo, a velocidade de condução dos axônios motores pode ser estimada medindo-se a diferença na latência dos potenciais das unidades motoras quando o nervo periférico é estimulado em dois locais diferentes separados por distância conhecida. Outro uso é a observação dos potenciais de fibrilação que ocorrem quando as fibras musculares são desnervadas. Potenciais de fibrilação são potenciais de ação que ocorrem espontaneamente em fibras musculares isoladas. Esses potenciais espontâneos são diferentes dos potenciais da unidade motora, que são maiores e têm duração também maior porque representam os potenciais de ação em um conjunto de fibras musculares que pertencem à mesma unidade motora.

Reflexos Medulares

O reflexo é resposta involuntária, relativamente previsível e estereotipada, ao estímulo. Devido a essas propriedades, os reflexos medulares têm sido utilizados para identificar e classificar os neurônios medulares, determinar sua conectividade e estudar as propriedades de suas respostas. Portanto, o conhecimento dos reflexos espinais é essencial para entender a função da medula.

O circuito básico do reflexo é o **arco reflexo**. O arco reflexo pode ser dividido em três partes: o ramo aferente (receptores e axônios sensoriais), que transporta a informação para o SNC, o componente central (sinapses e interneurônios no SNC) e o ramo eferente (neurônios motores), responsável pela resposta motora. O reflexo patelar, produzido quando o médico percute o tendão patelar com martelo de reflexos, é exemplo comum de reflexo medular e ilustra os diversos componentes da definição de arco reflexo. Na realidade, a percursão no tendão causa breve estiramento do músculo quadríceps (estímulo desencadeador), ativando receptores sensoriais (fibras Ia nos fusos musculares). A ativação dos receptores sensoriais resulta em sinal excitatório que é transportado para a medula para ativar os neurônios motores que voltam ao quadríceps e fazem com que ele contraia, resultando na extensão da perna (resposta estereotipada). A pessoa sente o movimento da perna, mas não sente que foi gerado por ela (involuntário). Nesse caso, o ramo aferente é representado pelas fibras Ia e o ramo eferente pelos neurônios motores. A porção central desse arco é mínima (uma sinapse das fibras aferentes Ia com os neurônios motores), mas, na maioria dos reflexos, ela é mais complexa e pode envolver diversos tipos de interneurônios.

É a ligação previsível entre o estímulo e a resposta que torna os reflexos úteis para clínicos e neurocientistas entenderem a função da medula. Entretanto, deve-se

evitar pensar que a participação em um reflexo é a única função de determinado neurônio, pois os mesmos neurônios são os alvos das vias motoras descendentes e, assim, estão envolvidos na geração de movimentos voluntários. De fato, muitos desses neurônios são ativos mesmo quando o ramo aferente de seu arco reflexo está inativo. Os interneurônios do reflexo de flexão representam exemplo desse fato porque eles também são parte do gerador do padrão central da locomoção.

Mais adiante, nesta seção, serão discutidos três reflexos medulares bastante conhecidos por ilustrarem aspectos importantes dos circuitos e das funções da medula e devido à sua importância comportamental e clínica. Entretanto, deve-se estar ciente de que existem outros reflexos mediados pelos circuitos espinais.

Receptores Sensoriais Responsáveis por Desencadear os Reflexos Medulares

Cada reflexo medular é desencadeado pela ativação de uma classe ou mais de receptores sensoriais. Na seção que se segue, dois tipos de receptores, os receptores de estiramento muscular (fusos musculares) e os órgãos tendíneos de Golgi, são descritos em detalhes por serem importantes tanto para os reflexos medulares quanto por representarem fonte de informação proprioceptiva, que nos mantêm cientes de nossos membros e ajudam a guiar os movimentos voluntários.

Fuso Muscular

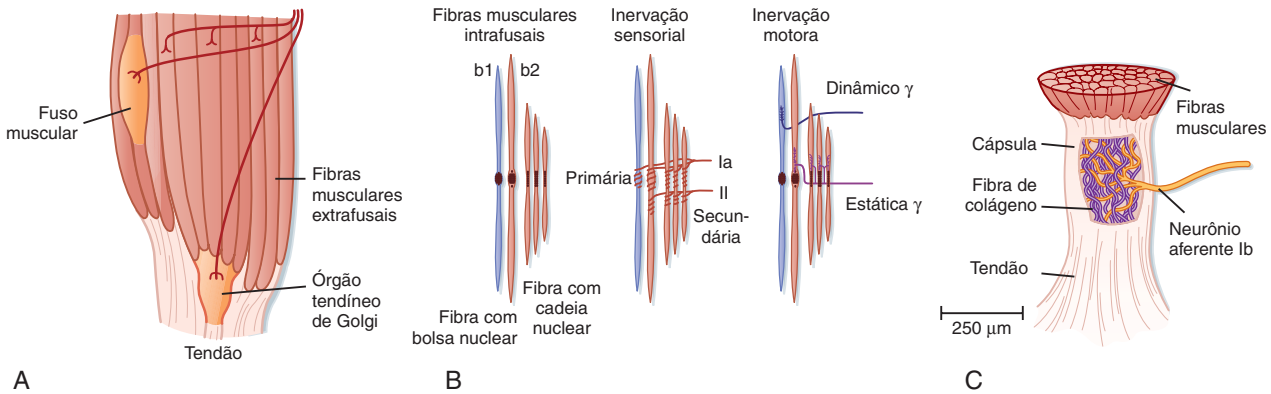
Os fusos musculares são encontrados em quase todos os músculos esqueléticos, estando concentrados, especialmente, nos músculos que exercem o controle motor fino (p. ex., os pequenos músculos das mãos e olhos).

Estrutura do Fuso Muscular. Como seu nome indica, o fuso muscular é um fuso ou órgão fusiforme composto por feixe de fibras musculares especializadas, ricamente inervadas por axônios sensoriais e motores (Fig. 9-1). O fuso muscular tem cerca de 100 µm de diâmetro, podendo ter até 10 mm de comprimento. A parte inervada do fuso muscular está envolta por uma cápsula de tecido conjuntivo. Os fusos musculares encontram-se entre as fibras musculares normais e, tipicamente, estão localizados próximos à inserção tendinosa do músculo. As extremidades distais dos fusos estão inseridas no tecido conjuntivo do músculo (endomísio). Portanto, os fusos musculares estão dispostos em paralelo com as fibras musculares regulares. Essa disposição tem implicações funcionais importantes, que serão esclarecidas mais adiante.

As fibras musculares, no fuso, são chamadas **fibras intrafusais**, para distingui-las das fibras normais, ou extrafusais, que formam o músculo. As fibras intrafusais são muito mais estreitas do que as fibras extrafusais e não percorrem toda a extensão do músculo. Portanto, elas são muito fracas para contribuir significativamente para a tensão muscular ou causar variações diretamente do comprimento do músculo por sua contração.

Morfologicamente, são encontrados dois tipos de fibras musculares intrafusais: **fibras com bolsa nuclear** e **fibras com cadeia nuclear** (Fig. 9-1, *B*). Esses nomes são derivados da disposição dos núcleos nas células. As fibras com bolsa nuclear são maiores do que as fibras com cadeia nuclear e seus núcleos ficam acumulados, como uma bolsa de laranjas, na região central ou equatorial da fibra. Nas fibras com cadeia nuclear, os núcleos estão dispostos em fileira. Funcionalmente, as fibras com bolsa nuclear são divididas em dois tipos: *bag1* e *bag2*. Conforme é detalhado mais adiante, as fibras *bag2* são funcionalmente semelhantes às fibras em cadeia nuclear.

A inervação da fibra intrafusal difere de modo significativo da inervação da fibra extrafusal, que é inervada por um só neurônio. As fibras intrafusais recebem inervação múltipla, sensorial e motora. O suprimento sensorial inclui grupo único de fibras aferentes Ia e número variável de fibras aferentes II (Fig. 9-1, *B*). As fibras do grupo Ia pertencem ao grupo de fibras sensoriais de maior diâmetro e apresentam velocidade de condução de 72 a 120 m/s; as fibras do grupo II são de tamanho intermediário, com velocidade de condução de 36 a 72 m/s. Uma fibra aferente do grupo Ia forma a terminação primária que consiste em terminal em espiral composto pelos ramos da fibra do grupo Ia em cada uma das fibras musculares intrafusais. Portanto, os terminais primários são encontrados nos dois tipos de fibras com bolsa nuclear e com cadeia nuclear. A fibra aferente do grupo II forma a terminação secundária, encontrada nas fibras com cadeia nuclear e *bag2*, mas não nas fibras *bag1*. As



● **Figura 9-1.** Proprioceptores musculares. Os músculos esqueléticos contêm receptores sensoriais incrustados na massa muscular (fusos) e nos tendões (órgãos tendíneos de Golgi). **A,** Diagrama de um músculo mostrando a disposição de fuso em paralelo com as fibras musculares extrafusais, e o órgão tendíneo em série com as fibras musculares. **B,** Estrutura e inervação sensorial e motora do fuso muscular. **C,** Estrutura e inervação do órgão tendíneo.

terminações primárias e secundárias têm canais mecanossensíveis que são sensíveis ao nível de tensão na fibra intrafusal.

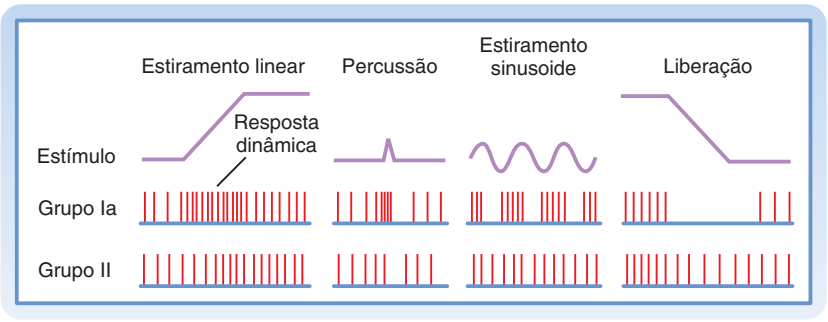
O suprimento motor do fuso muscular consiste em dois tipos de axônios motores γ (Fig. 9-1, *B*). Os axônios motores γ dinâmicos terminam nas fibras com bolsa nuclear *bag2*, enquanto os axônios motores γ estáticos terminam nas fibras com cadeia nuclear e *bag1*.

Fusos Musculares Detectam Variações do Comprimento do Músculo. Os fusos musculares respondem às variações do comprimento muscular por estarem em paralelo com as fibras extrafusais e, assim, também são esticados ou encurtados junto com as fibras extrafusais. Como todas as fibras musculares, as fibras intrafusais apresentam propriedades semelhantes às molas; a alteração de seu comprimento irá alterar a tensão à qual estão submetidas e essa alteração é detectada pelos mecanorreceptores das fibras aferentes Ia e II do fuso.

A Figura 9-2 mostra as alterações da atividade das fibras aferentes do fuso muscular quando o músculo é estirado. Está claro que as fibras Ia e II respondem, de modo diferente, ao estiramento. As fibras do grupo Ia são sensíveis ao grau e à velocidade do estiramento, enquanto as fibras do grupo II respondem, principalmente, ao grau de estiramento. Assim, quando o músculo é estirado, o disparo, nas fibras do grupo II, aumenta em proporção ao grau de estiramento (Fig. 9-2, *esquerda*), e quando o comprimento do músculo diminui, a frequência dos disparos diminui proporcionalmente (Fig. 9-2, *direita*). As fibras do grupo Ia apresentam esse mesmo **tipo de resposta estática** e, portanto, em condições constantes (*i. e.*, comprimento muscular constante), sua frequência de disparos reflete o grau de estiramento muscular, de modo semelhante ao que ocorre com as fibras do grupo II. Entretanto, enquanto o comprimento do músculo está variando, a frequência dos disparos das fibras do grupo Ia também reflete a velocidade de estiramento ou de encurtamento do músculo. Sua atividade aumenta durante o estiramento muscular e diminui (e, possivelmente, cessa) durante o encurtamento muscular. Essas respostas são chamadas de **respostas dinâmicas**. Essa sensibilidade dinâmica também significa que a atividade das fibras do grupo Ia são muito mais sensíveis a estiramentos transitórios, como pode ser visto nos diagramas da Figura 9-2. Em particular, o perfil de percussão ocorre quando um médico usa um martelo de reflexo para percutir o tendão do músculo e, consequentemente, causar estiramento transitório do músculo. A variação do comprimento muscular é muito breve para que ocorram alterações na frequência de disparo das fibras do grupo II, mas como a magnitude da velocidade da variação (o grau de inclinação do perfil de percussão) é grande com esse estímulo, são desencadeadas grandes respostas dinâmicas no grupo de fibras Ia. Assim, a funcionalidade dos arcos reflexos envolvendo fibras aferentes Ia é a que está sendo avaliada quando se usa um martelo de reflexos para percutir um tendão.

Neurônios Motores γ Ajustam a Sensibilidade do Fuso. Até este ponto, descrevemos, apenas, como os fusos musculares se comportam quando não ocorrem variações da atividade do neurônio motor γ. Entretanto, a inervação eferente dos fusos musculares é extremamente importante por determinar a sensibilidade dos fusos musculares ao estiramento. Por exemplo, a Figura 9-3, *A* mostra a atividade de fibra aferente do fuso muscular durante o estiramento constante. Quando a porção extrafusal do músculo se contrai (Fig. 9-3, *B*), a carga no fuso muscular é reduzida pelo encurtamento resultante do músculo, e a fibra aferente do fuso pode parar de disparar, tornando-se insensível a variações posteriores do comprimento muscular. Entretanto, essa redução na carga do fuso pode ser contrabalançada se os neurônios motores γ forem simultaneamente estimulados. Esse estímulo faz com que as fibras intrafusais se encurtem junto com as fibras extrafusais (Fig. 9-3, *C*). Na realidade, apenas as duas regiões polares do fuso se contraem; a região equatorial, onde ficam os núcleos, não se contrai por ter poucas proteínas contráteis. Consequentemente, quando as regiões polares se contraem, a região equatorial se alonga e recupera sua sensibilidade. Por outro lado, quando o músculo relaxa e se alonga, a redução simultânea da atividade do neurônio motor γ permite que as fibras intrafusais também se relaxem, evitando que a tensão na porção central da fibra intrafusal atinja um nível no qual o disparo das fibras aferentes fique saturado. Portanto, o sistema do neurônio motor γ permite que o fuso muscular opere em ampla faixa de comprimentos musculares enquanto mantém alta sensibilidade a pequenas alterações do comprimento.

Os comandos motores descendentes provenientes do cérebro envolvem, tipicamente, a ativação simultânea dos neurônios motores α e γ e, assim, causam a contração sincrônica das fibras musculares extra e intrafusais. Essa cocontração significa que, à medida que o comprimento do músculo diminui, devido à contração das fibras extrafusais, o comprimento das regiões polares das fibras intrafusais também diminui, mantendo a tensão relativamente constante em sua porção equatorial e, consequentemente, a sensibilidade do fuso.

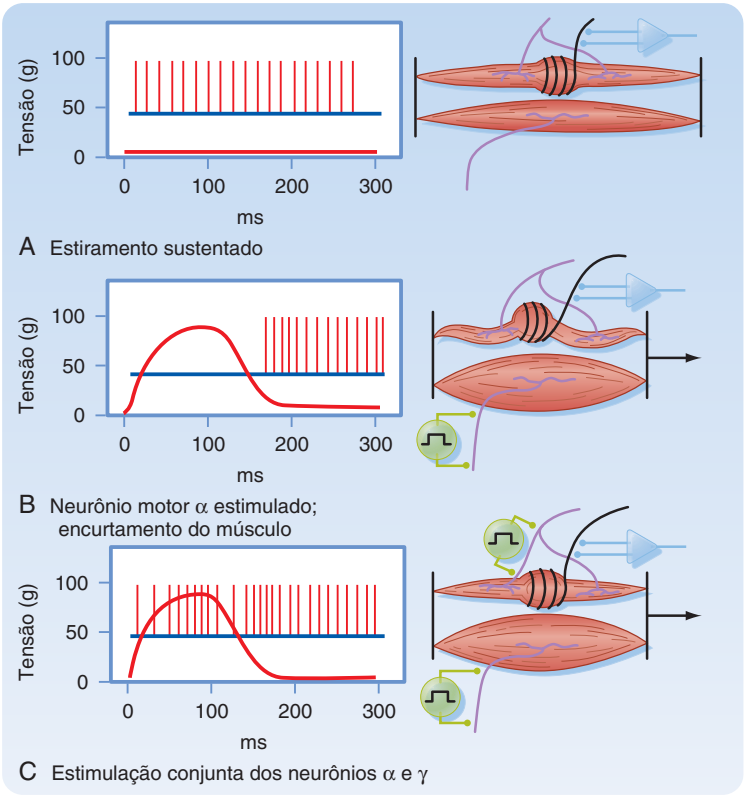


● **Figura 9-2.** Respostas do terminal primário (Ia) e de um secundário (II) a variações do comprimento muscular. Note a diferença das respostas dinâmica e estática desses terminais. As formas das ondas, na parte superior, representam variações do comprimento muscular. As linhas do meio e inferior mostram os disparos de fibras dos grupos Ia e II, respectivamente, durante as diversas alterações do comprimento muscular.

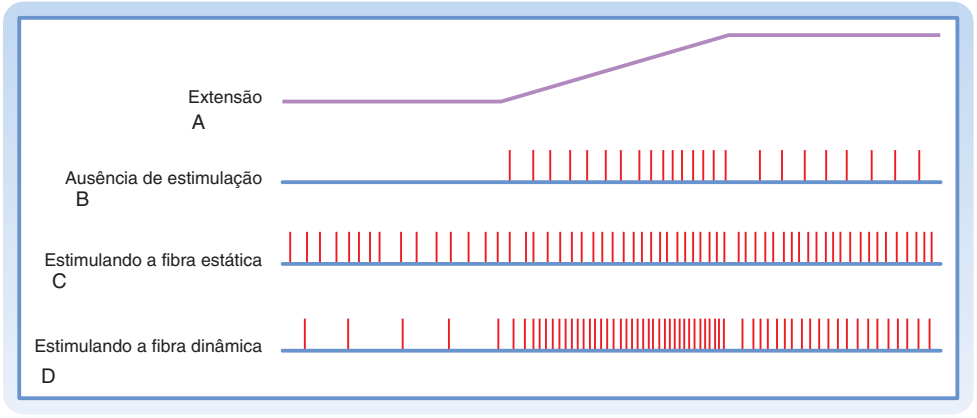
Como mencionado acima, existem dois tipos de neurônios motores γ — dinâmico e estático (Fig. 9-1). Os axônios motores γ dinâmicos terminam nas fibras *bag1*, enquanto os axônios motores γ estáticos terminam nas fibras com cadeia nuclear e *bag2*. Assim, quando o neurônio motor γ dinâmico é ativado, a resposta das fibras aferentes do grupo Ia é acentuada, mas a atividade das fibras aferentes do grupo II não se altera; quando o neurônio motor γ estático dispara, a capacidade de resposta das fibras aferentes do grupo II e das fibras aferentes Ia aumenta. A Figura 9-4 ilustra os efeitos do estímulo das fibras estática e dinâmica na resposta de fibra aferente do grupo Ia ao estiramento. As vias descendentes podem influenciar, preferencialmente, neurônios motores γ dinâmicos ou estáticos e, assim, alterar a natureza da atividade reflexa na medula.

Órgão Tendíneo de Golgi

O órgão tendíneo de Golgi é o segundo tipo de receptor mecanossensível associado ao músculo esquelético (Fig. 9-1). Ele é formado pelas terminações de fibra aferente do grupo Ib. O diâmetro do órgão tendíneo de Golgi é de, aproximadamente, 100 μm e seu comprimento é de cerca de 1 mm. A fibra do grupo Ib tem grande calibre



● **Figura 9-3.** A atividade dos neurônios motores γ pode contrabalançar os efeitos da redução na frequência de disparo de fibra aferente do fuso muscular. **A,** A atividade de fibra aferente do fuso muscular durante o estiramento sustentado. **B,** O estímulo de neurônio motor α no momento t-0 ms causa contração das fibras extrafusais, levando ao encurtamento do músculo e a aumento da tensão muscular, mas reduz a tensão no fuso muscular, que, por sua vez, induz a fibra aferente a interromper sua descarga. Com o relaxamento, o músculo retorna a seu comprimento original e a tensão é restaurada nas fibras intrafusais, causando o retorno da atividade na fibra aferente Ia. **C,** A ativação conjunta dos neurônios motores α e γ causa o encurtamento das fibras extra e intrafusais. Portanto, não existe redução na carga do fuso e a fibra aferente mantém sua atividade espontânea. (Reproduzido de Kuffler SW, Nicholls JG: From Neuron to Brain. Sunderland, MA, Sinauer, 1976.)

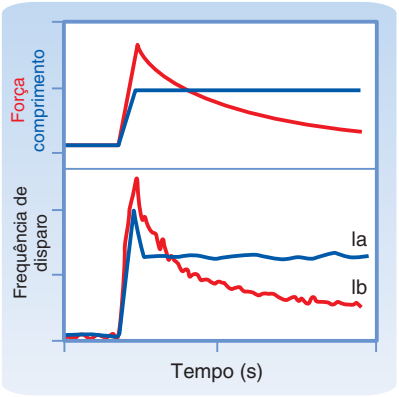


● **Figura 9-4.** Efeitos dos neurônios motores γ dinâmico e estático nas respostas da terminação primária ao estiramento. **A,** O traçado superior representa a evolução do estiramento. **B** mostra a descarga de grupo de fibras Ia na ausência de atividade do neurônio motor γ. Em **C,** axônio motor γ estático foi estimulado e, em **D,** o axônio motor γ dinâmico foi estimulado. (Reproduzido de Crowe A, Matthews PBC: J Physiol 174:109, 1964.)

e conduz na mesma faixa de velocidade que a fibra do grupo Ia. As terminações da fibra Ib se enovelam em torno de feixes de fibras de colágeno no tendão do músculo (ou em interseções tendinosas no músculo). Portanto, a terminação sensorial está disposta em série com as fibras musculares, ao contrário da disposição em paralelo do fuso muscular.

Em virtude de seu relacionamento em série com o músculo, o órgão tendíneo de Golgi pode ser ativado pelo estiramento ou pela contração muscular. Entretanto, nos dois casos, o estímulo detectado pelo órgão tendíneo de Golgi é a força que se desenvolve no tendão ao qual está ligado. Portanto, a resposta ao estiramento é o resultado da natureza semelhante a uma mola do músculo (*i. e.*, pela lei de Hooke, a força de uma mola é proporcional a seu estiramento).

A distinção entre a capacidade de resposta dos fusos musculares e dos órgãos tendíneos de Golgi pode ser esclarecida comparando-se os padrões de disparo das fibras Ia e Ib quando um músculo é estirado e mantido nesse comprimento maior (Fig. 9-5). A frequência de disparo da fibra Ia manter-se-á aumentada até que o estiramento seja revertido. Por outro lado, a fibra Ib mostrará grande aumento inicial de sua frequência de disparo, refletindo a maior tensão no músculo, causada pelo estiramento, seguida de retorno gradual à sua frequência de disparo inicial, conforme a tensão no músculo diminui devido à reciclagem das ligações cruzadas e do resultante alongamento dos sarcômeros. Portanto, os órgãos tendíneos de Golgi sinalizam a força, enquanto os fusos sinalizam o comprimento. Além disso, a frequência de disparo das fibras Ib se correlaciona com o nível de força durante a contração isométrica, apesar do comprimento do músculo e, consequentemente, de a atividade Ia permanecer inalterada.

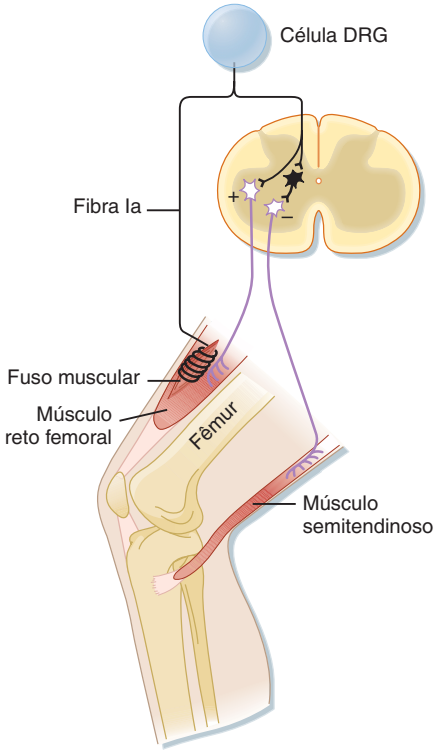


● **Figura 9-5.** Alterações na frequência de disparo das fibras dos grupos Ia e Ib quando o músculo é estirado para novo comprimento, conforme indicado pelo gráfico superior (*linha azul*). Após aumento transitório, a frequência de disparo da fibra Ia permanece constante, em nível mais alto, que é proporcional ao aumento do comprimento (*gráfico inferior, linha azul*). Por outro lado, a unidade Ib mostra aumento rápido inicial da frequência de disparo seguido de lenta redução para o nível original (*gráfico inferior, linha vermelha*), apresentando perfil de disparo que se iguala ao nível de tensão no músculo causado pelo estiramento (*gráfico superior, linha vermelha*).

Reflexo Miotático ou de Estiramento

O reflexo de estiramento é fundamental para a manutenção da postura e ajuda a superar quaisquer impedimentos inesperados durante o movimento voluntário. Alterações no reflexo de estiramento estão envolvidas em ações comandadas pelo cérebro e alterações patológicas desse reflexo são importantes indicadores de doença neurológica. O reflexo de estiramento fásico ocorre em resposta a estiramentos muito rápidos e transitórios do músculo, como os desencadeados pelo médico quanto este usa o martelo de reflexo, ou por um obstáculo inesperado do movimento. O estiramento tônico ocorre em resposta ao estiramento mais lento ou constante aplicado ao músculo.

Reflexo do Estiramento Fásico (ou Ia). O reflexo do estiramento fásico é desencadeado pelas terminações primárias dos fusos musculares. A Figura 9-6 mostra o arco reflexo responsável pelo reflexo do estiramento fásico. É mostrada uma fibra aferente do grupo Ia do fuso muscular no músculo reto femoral, que se divide ao entrar na substância cinza da medula. Ela forma sinapses excitatórias diretamente (monossinápticas) com quase todos os neurônios α que inervam o mesmo músculo (também conhecido como homônimo) e com diversos sinergistas, como o músculo vasto intermédio, nesse caso, que também atua na extensão da perna no joelho. Se a excitação for suficientemente potente, os neurônios motores dispararão e causarão a contração do músculo. Note que as fibras Ia não entram em contato com os neurônios motores γ, possivelmente evitando situação de *feedback* positivo. Essa seletividade do alvo dos neu-



● **Figura 9-6.** Arco reflexo do reflexo de estiramento. A via mais curta desse arco contém apenas uma sinapse no SNC; portanto, ele é um reflexo monossináptico. O interneurônio, mostrado em preto, representa o grupo de interneurônios inibidores Ia.

rônios motores α é exceção, já que a maioria dos outros reflexos e vias descendentes sempre se dirige aos neurônios motores α e γ.

Outros ramos das fibras do grupo Ia terminam em diversos interneurônios; entretanto, um tipo, o neurônio Ia de inibição recíproca (célula preta na Fig. 9-6), é particularmente importante para o reflexo do estiramento. Esses interneurônios podem ser identificados porque são os únicos interneurônios inibidores que recebem informações das fibras aferentes Ia e das **células de Renshaw** (Fig. 9-11). Eles terminam nos neurônios motores α que inervam os músculos antagonistas. Nesse caso, os músculos isquiotibiais, incluindo o músculo semitendinoso, cuja função é a flexão do joelho.

A organização do arco do reflexo do estiramento garante que o conjunto de neurônios motores α é ativado e o grupo oposto é inibido. Essa disposição é conhecida como **inervação recíproca**. Apesar de muitos reflexos envolverem a inervação recíproca, esse tipo de inervação não é a única organização possível do sistema de controle motor e, de fato, vias motoras descendentes podem sobrepujar tais padrões.

O reflexo do estiramento é muito potente, em parte devido à sua natureza monossináptica. A força desse reflexo também deriva da convergência e divergência essenciais máximas que existem nessa via que não é aparente nos diagramas dos circuitos, como a Figura 9-6, que são usados para ilustrar as vias reflexas. Ou seja, cada fibra Ia entra em contato com quase todos os neurônios motores α homônimos e cada grupo desses neurônios α recebe informações de todos os fusos presentes no músculo. Apesar de sua natureza monossináptica tornar o reflexo Ia rápido e poderoso, isso também significa que existem pouquíssimas oportunidades para o controle direto do fluxo de atividade através de seu arco reflexo. O SNC supera esse problema controlando a sensibilidade do fuso muscular por meio do sistema do neurônio motor γ.

Reflexo de Estiramento Tônico. O reflexo de estiramento tônico pode ser desencadeado pela flexão passiva de uma articulação. Esse circuito reflexo inclui fibras aferentes dos grupos Ia e II dos fusos musculares. As fibras do grupo II fazem conexões excitatórias monossinápticas com os neurônios motores α, mas também estimulam esses neurônios por vias bissinápticas e polissinápticas. Normalmente as fibras aferentes Ia e II apresentam atividade constante que ajuda a manter a frequência basal de disparo dos neurônios motores α; portanto, o reflexo de estiramento tônico contribui para o tono muscular. Sua atividade também contribui para nossa capacidade de nos mantermos eretos. Por exemplo, se o joelho de um soldado começa a se flexionar devido à fadiga, o músculo quadríceps será estirado, desencadeando o reflexo de estiramento tônico, que faz com que o quadríceps se contraia mais, opondo-se, portanto, à flexão e restaurando a postura.

A discussão anterior sugere que os reflexos de estiramento podem atuar como sistema de *feedback* negativo para controlar o comprimento muscular. Seguindo-se o arco do reflexo de estiramento, é possível ver que, ocorrendo variações da sua atividade, elas vão produzir alterações no comprimento do músculo determinado do ponto de equilíbrio específico. Por exemplo, se o comprimento do músculo é aumentado, ocorrerá aumento na frequência de disparo das fibras Ia e II, excitando neurônios motores α homônimos, levando à contração do músculo e à reversão do estiramento. O encurtamento passivo diminui, igualmente, a carga nos fusos, levando à redução da atividade excitatória para os neurônios e, assim, relaxando o músculo. E como somos capazes de fazer a rotação de nossas articulações? Isso se deve, em parte, ao fato de que os neurônios motores γ também são ativados durante o movimento, mudando o ponto de equilíbrio do fuso e, em parte, porque o ganho ou força do reflexo é baixo o suficiente para que outras informações enviadas para o neurônio motor possam sobrepujar o reflexo de estiramento.

Reflexo Miotático Inverso ou Ib

Do mesmo modo que se pode considerar o reflexo de estiramento como sistema de *feedback* para regular o

NA CLÍNICA

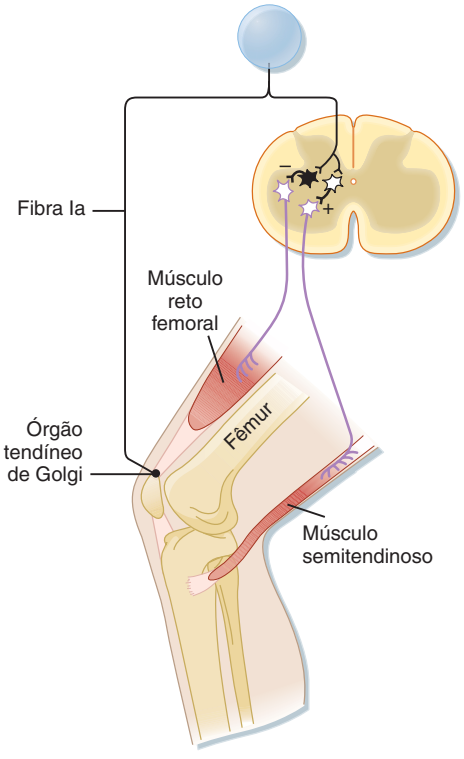
Reflexos de estiramento hiperativos podem levar a tremores e clônus. Ainda que a ação de *feedback* negativo do reflexo de estiramento devesse ajudar a estabilizar o membro, o retardo da condução entre o início do estímulo (estiramento muscular) e a resposta (contração muscular) poderia torná-lo causa de instabilidade, resultando em movimentos rítmicos, como os tremores e o clônus. O clônus é desencadeado por estiramento sustentado do músculo em pessoa que tenha lesão medular. Normalmente o estiramento sustentado imposto ao músculo desencadeia aumento da atividade das fibras Ia e II que, após retardo, causa a contração do músculo que se opõe ao estiramento, mas não faz com que o músculo retorne completamente a seu comprimento original porque o ganho do reflexo de estiramento é muito menor que 1.* Por sua vez, essa compensação parcial leva à redução da atividade das fibras Ia e II, fazendo com que o membro se estenda novamente, mas não completamente. Esse alongamento aumenta, de novo, a atividade nas fibras Ia e II. O retardo é essencial para o desenvolvimento dessa oscilação porque faz com que o sinal de *feedback* continue mesmo após a compensação muscular e, portanto, resulta em excesso de compensação, que leva à correção exagerada. Entretanto, como o ganho do reflexo é, em condições normais, menor que 1, essa oscilação desaparece rapidamente (a compensação exagerada diminui de modo progressivo) e o músculo repousa em comprimento intermediário. Por outro lado, quando as vias motoras descendentes estão lesadas, as alterações resultantes nas conexões medulares e o aumento na excitabilidade neuronal resultam em reflexo hiperativo (que equivale a aumentar o ganho para próximo de 1). Nesse caso, as compensações exageradas sucessivas são muito maiores, podendo-se observar oscilação transitória (clônus). Se o ganho for igual a 1, o clônus não diminuirá, persistindo enquanto o estímulo do estiramento inicial for mantido.

*Em geral, o ganho de um sistema é definido como sua reação à determinada informação. Aqui, a informação é o estiramento imposto e a resposta é o movimento causado pela contração reflexa provocada por ele.

comprimento muscular, o reflexo miotático inverso, ou Ib, pode ser considerado com o sistema de *feedback* que ajuda a manter os níveis de força no músculo. A Figura 9-7 usa a parte superior da perna como exemplo para demonstrar o reflexo Ib. Nesse exemplo, os receptores são os órgãos tendíneos de Golgi do músculo reto femoral. As fibras aferentes se dividem em ramos, ao entrar na medula, e terminam em interneurônios. Não existem conexões monossinápticas com os neurônios motores α. As fibras aferentes Ib fazem sinapse com duas classes de interneurônios: interneurônios que inibem os neurônios motores α que inervam o músculo homônimo, ou seja, nesse caso o músculo femoral, e interneurônios excitatórios que ativam os neurônios motores α que inervam o músculo antagonista (o semitendinoso). Como existem duas sinapses em série no SNC, esse é um arco reflexo bissináptico. Devido a essas conexões, a atividade da fibra Ib deve ter a ação oposta do reflexo do estiramento da fibra Ia durante o estiramento passivo do músculo, o que explica o outro nome desse reflexo, miotático inverso. Entretanto, funcionalmente, os dois arcos reflexos podem ser sinérgicos, como mostra o exemplo a seguir. Lembre-se de que os órgãos tendíneos de Golgi monitoram os níveis de força sobre o tendão no qual estão incrustados. Se, durante a manutenção de uma postura, como ficar de prontidão, os músculos extensores do joelho, como o reto femoral, começam a apresentar fadiga, a força no tendão patelar diminui. Essa redução da força leva à diminuição da atividade dos órgãos tendíneos de Golgi nesse tendão. Como o reflexo Ib normalmente inibe os neurônios motores α para o músculo reto femoral, a redução da atividade dos órgãos tendíneos de Golgi aumentará a excitabilidade (*i. e.*, diminuirá a inibição) dos neurônios motores α, ajudando a reverter a redução da força causada pela fadiga. Simultaneamente, a flexão do joelho estira os músculos extensores do joelho, ativando as fibras Ia que, por sua vez, estimulam os mesmos neurônios motores α. Portanto, a ação coordenada das fibras aferentes do fuso muscular e do órgão tendíneo de Golgi é necessária para produzir maior contração do reto femoral e a manutenção da postura.

Reflexos de Flexão e Locomoção

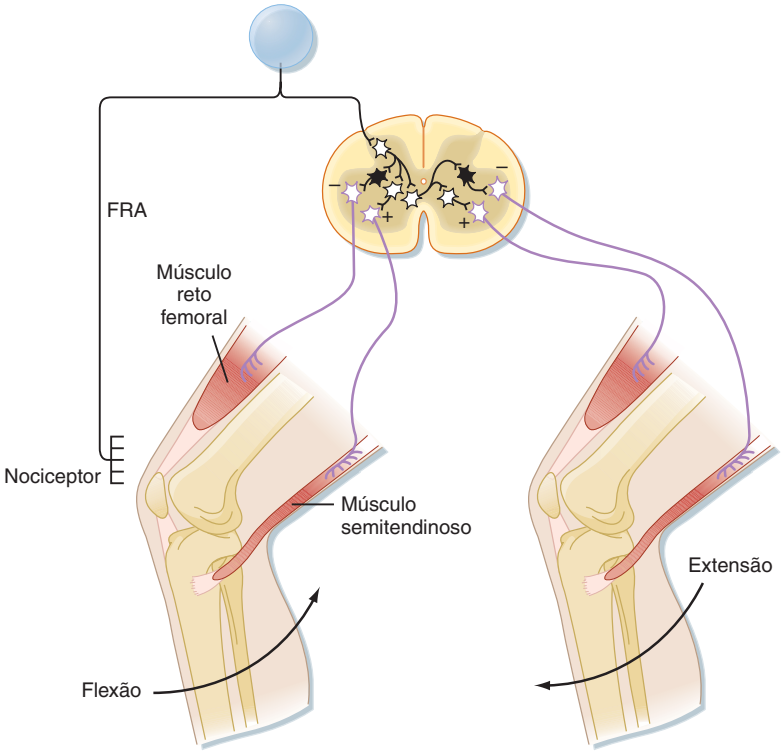
O reflexo de flexão se inicia com a ativação de receptor, ou de vários, entre a grande variedade de receptores sensoriais, incluindo os nociceptores, cujos sinais são levados para a medula, por diversas fibras aferentes, incluindo as fibras dos grupos II e III, chamadas, coletivamente, de **fibras aferentes do reflexo de flexão (FRAs)**. Nos reflexos de flexão, salvas aferentes (1) fazem com que os interneurônios ativem os neurônios motores α que inervam os músculos flexores no membro ipsilateral, e (2) fazem com que os interneurônios inibidores inibam os neurônios motores α que inervam os músculos antagonistas extensores (Fig. 9-8). Esse padrão de atividade causa a flexão de uma ou mais articulações do membro estimulado. Além disso, interneurônios comissurais evocam padrão oposto de atividade no lado contralateral da medula (Fig. 9-8), levando à extensão do membro oposto, o **reflexo de extensão cruzada**. Para os nossos membros inferiores (ou, nos quadrúpedes, para os membros anteriores e posteriores), a extensão cruzada ajuda a manter o equilíbrio ao



● **Figura 9-7.** Arco reflexo do reflexo miotático inverso. Ele inclui interneurônios excitatórios (*claros*) e inibidores (*pretos*). Esse é exemplo de reflexo bissináptico.

NA CLÍNICA

Após a lesão nas vias motoras descendentes, reflexos descendentes hiperativos podem levar ao desenvolvimento de espasticidade, na qual existe grande resistência passiva à rotação dos membros. Nessa condição é possível demonstrar o **sinal do canivete**. Na presença de espasticidade, qualquer tentativa de fazer a rotação do membro na articulação encontra-se, inicialmente, com grande resistência. Entretanto, se a força aplicada for aumentada, a resistência desaparecerá subitamente e será possível fazer a rotação do membro. Essa mudança da resistência é causada pela inibição do reflexo. O arco reflexo Ib sugere que o aumento da atividade nessa via possa ser a causa do desaparecimento abrupto da resistência e, de fato, o sinal do canivete já foi atribuído à ativação dos órgãos tendíneos de Golgi quando se pensava que esses receptores tinham alto limiar ao estiramento muscular. Entretanto, já foi demonstrado que os órgãos tendíneos de Golgi são ativados por níveis muito baixos de força muscular e não são mais considerados responsáveis pelo sinal do canivete. Atualmente, imagina-se que esse reflexo seja causado pela ativação de outros receptores musculares com limiar alto que inervam a fáscia em volta dos músculos. Os sinais desses receptores ativam os interneurônios que inibem os neurônios motores homônimos.



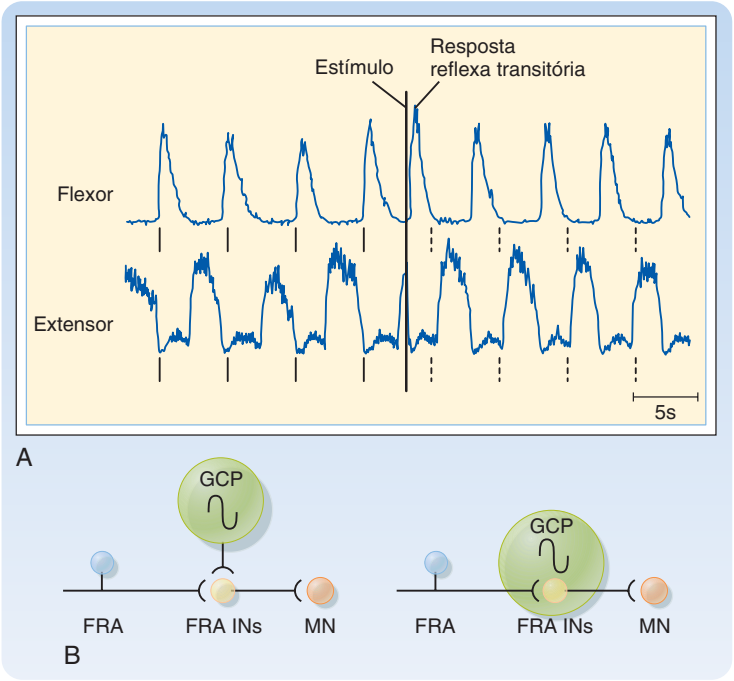
● **Figura 9-8.** O arco reflexo do reflexo de flexão. Os interneurônios pretos são inibidores e os claros são excitatórios. FRA, fibra aferente do reflexo de flexão.

permitir que o membro contralateral suporte o peso adicional que é transferido para ele quando o membro flexionado é levantado.

Como a flexão, tipicamente, aproxima o membro do corpo e o afasta do estímulo doloroso, os reflexos de flexão são classificados como reflexos de retirada. A Figura 9-8 mostra o circuito neural do arco reflexo dos neurônios que afetam apenas o joelho. Na verdade, existe divergência considerável em relação às vias aferentes primárias e interneuronais do reflexo da flexão. De fato, as principais articulações do membro (p. ex., quadril, joelho e tornozelo) podem estar envolvidas no reflexo flexor de forte retirada. Os detalhes do reflexo de retirada variam conforme a natureza e a localização do estímulo. Essa variabilidade é chamada de sinal local. Os reflexos de retirada também ocorrem em outras áreas além dos membros; por exemplo, a doença visceral pode causar contrações dos músculos da parede torácica ou abdominal, diminuindo a mobilidade do tronco.

Os interneurônios que ajudam os reflexos de flexão também parecem ser parte do **gerador do padrão central (GCP)** que gera a locomoção e, portanto, representam um exemplo de como os circuitos reflexos são usados para diversos propósitos. Um GCP é o conjunto de neurônios e circuitos capazes de gerar a atividade rítmica responsável pelas ações, mesmo na ausência de estímulos sensoriais. Usando os neurônios FRA como exemplo, pode-se ver que sua ativação leva a um padrão de excitação flexora e inibição extensora, em um lado, e o inverso no lado oposto, e se a atividade dos interneurônios das FRA de cada lado da medula se alternar, surgirá padrão de passos. Ou seja, o movimento de andar resulta da ativação alternada dos flexores e extensores, em cada perna, de forma que a ativação dos flexores (e extensores) nas duas pernas ocorre de forma assíncrona, exatamente o que seria produzido pela ativação alternada dos interneurônios das FRA de cada lado. Note que esse padrão de atividade rítmica nos circuitos das FRA não depende da atividade nas próprias FRAs (p. ex., eles poderiam ser ativados pelas vias descendentes originárias do cérebro).

Para demonstrar que esses circuitos estão realmente envolvidos na geração do ritmo da locomoção, fizeram-se preparações da medula que mostraram locomoção espontânea (*i. e.*, se o tronco cerebral for cortado transversalmente e o peso for sustentado, os circuitos medulares podem gerar a atividade que faz com que os membros gerem a sequência normal de movimentos). Em uma dessas preparações, a atividade dos músculos flexores e extensores de um membro foi registrada e as FRAs foram estimuladas para ver o efeito sobre o ritmo de locomoção (Fig. 9-9). Antes de qualquer estímulo, existe um padrão alternante espontâneo da atividade eletromiográfica (EMG) flexora e extensora. Se as FRAs não estivessem envolvidas no circuito de locomoção, ou, pelo menos, não fossem parte importante dos circuitos responsáveis pela geração do ritmo (Fig. 9-9, *B*), seria esperado que o estímulo produzisse, apenas, resposta transitória (*i. e.*, uma única resposta EMG dos músculos extensores) e não teria efeito a longo prazo. Essa resposta transitória (Fig. 9-9, *A*; EMG registrado logo após o estímulo) é observada. Entretanto, o estímulo também causa mudança de fase permanente de aproximadamente, 180 graus no ritmo locomotor, como pode ser visto comparando-se a duração das contrações antes e depois do estímulo. As linhas verticais pontilhadas indicam quando se esperava a resposta flexora no EMG se o estímulo não tivesse produzido mudança de fase no seu padrão de atividade; antes do estímulo, cada linha vertical é alinhada com o início da salva no EMG, enquanto, após o estímulo, a linha vertical ocorre ao final da salva de respostas flexoras. Assim, pode-se



● **Figura 9-9.** O reajuste da fase do ritmo da locomoção pela estimulação das FRAs ajuda a identificar os componentes neuronais do gerador central do padrão (GCP) responsável por esse ritmo. **A,** Registros EMGs dos músculos flexores e extensores do joelho. Note o padrão alternativo rítmico antes da aplicação do estímulo. As linhas verticais contínuas sob cada curva indicam o início da flexão. As linhas verticais pontilhadas indicam quando a flexão deveria ter começado caso o estímulo não causasse qualquer efeito prolongado no padrão rítmico. **B** e **C,** Dois modelos do CPG responsável pelo ritmo locomotor visto em **A. B** não inclui os interneurônios das FRAs no GCP, enquanto **C** os inclui. (Dados de Hultborn H et al: Ann N Y Acad Sci 860:70, 1998.)

concluir que o estímulo afetou o próprio GCP locomotor e que os interneurônios das FRAs são parte crítica desse processo (Fig. 9-9, *C*).

Um segundo ponto importante, ilustrado por esse experimento, é que GCP (gerador central de padrões, e os GCPs, em geral) pode ser influenciado por intensa atividade aferente. Essa influência aferente assegura que o gerador de padrões se adapta às mudanças do terreno, à medida em que ocorre a locomoção. Essas mudanças podem ocorrer, com muita rapidez, durante a corrida, e a locomoção deve, então, ser ajustada para assegurar a coordenação apropriada.

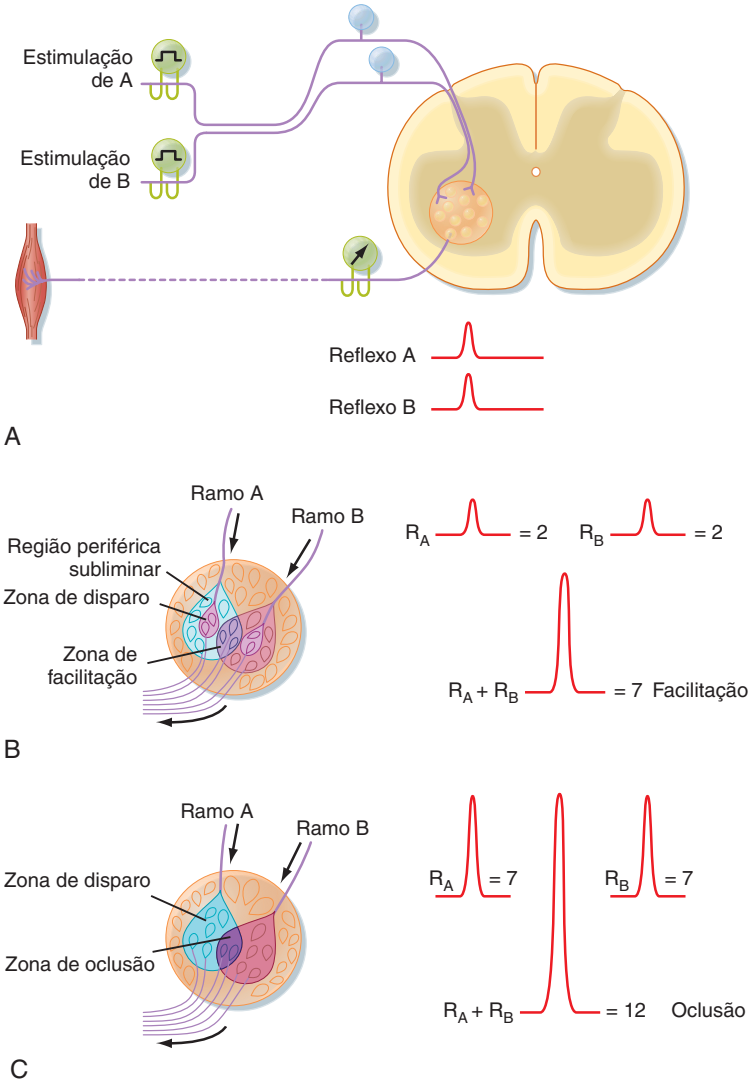
Determinando a Organização Medular Usando-se os Reflexos

Como já discutido, a divergência é importante aspecto das vias reflexas. A convergência é outra característica importante dos arcos reflexos. A convergência é definida como a conexão de diversos neurônios a um só neurônio. Por exemplo, todas as fibras aferentes do grupo Ia dos fusos musculares de determinado músculo do membro posterior fazem sinapse com determinado neurônio motor α para esse músculo. Essa convergência de informações pode ser demonstrada usando-se o fenômeno da **facilitação espacial**, ilustrado na Figura 9-10.

Nesse exemplo, um reflexo monossináptico é desencadeado pela estimulação elétrica das fibras do grupo Ia em cada um dos dois ramos do nervo para esse músculo (Fig. 9-10, *A*). A resposta reflexa é caracterizada pelo registro das descargas dos axônios motores α da raiz ventral apropriada (como potencial de ação composto). Quando o ramo A do nervo é estimulado, pequeno potencial de ação composto é registrado como reflexo A. O mesmo ocorre quando o ramo B do nervo é estimulado e o reflexo B é registrado. A Figura 9-10, *B* mostra os neurônios motores no núcleo motor. As áreas de descarga (áreas cor-de-rosa) incluem os neurônios motores α ativados acima do limiar, quando cada ramo do nervo é separadamente estimulado. Portanto, ocorrem dois potenciais de ação nos neurônios motores α quando cada ramo do nervo é estimulado em separado (outros sete neurônios motores recebem estímulos abaixo do limiar, que não são fortes o suficiente para desencadear o potencial de ação). Quando os dois ramos são estimulados ao mesmo tempo, registra-se descarga muito maior (ver registros à direita da Fig. 9-10, *B*). Conforme demonstrado na figura, esse reflexo representa a descarga de sete neurônios motores α: os quatro que geraram potenciais de ação após um só estímulo em cada ramo separadamente (dois por ramo) e três neurônios motores α adicionais (localizados na zona de facilitação), que disparam apenas quando os dois ramos do nervo são estimulados simultaneamente porque eles se encontram na periferia subliminar dos dois ramos.

Efeito semelhante pode ser obtido pela estimulação repetida de um dos ramos do nervo, desde que os estímulos sejam suficientemente próximos de maneira que ainda haja algum efeito excitatório da salva anterior quando chegar a nova salva. Esse efeito é chamado **somação temporal**. As somações espacial e temporal dependem das propriedades dos PPSEs evocados nos neurônios motores α, pelo grupo de fibras aferentes Ia (Fig. 6-8).

Se a salva de um dos dois ramos do nervo da Figura 9-10 chegar ao núcleo motor no momento em que os neurônios motores estiverem muito excitáveis, a descarga reflexa resultante será relativamente grande (Fig. 9-10, *C*). Salva semelhante no outro ramo também poderia produzir grande resposta reflexa. Entretanto, quando os dois ramos são ativados de modo simultâneo, o reflexo pode ser menor do que a soma dos dois reflexos desencadeados independentemente, se houver sobreposição considerável das células que chegam ao limiar devido à ativação de qualquer um dos nervos. Nesse caso, cada nervo aferente ativa sete neurônios motores



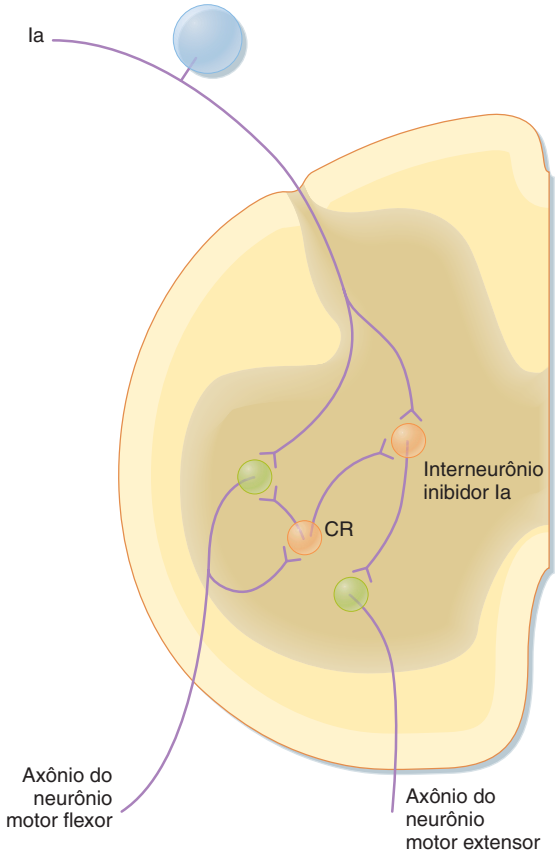
● **Figura 9-10. A,** Disposição para usar salvas aferentes evocadas eletricamente e registradas na raiz ventral para estudar os reflexos. **B,** Experimento no qual a estimulação combinada de dois ramos do nervo, para determinado músculo, resultou na somação espacial. Em **C**, a combinação das salvas causou a oclusão. (Reproduzido de Eyzaguirre C, Fidone SJ: Physiology of the Nervous System, 2nd ed. Chicago, Mosby-Year Book, 1975.)

α, mas as salvas simultâneas dos dois nervos excitam apenas 12 neurônios motores. Esse fenômeno é chamado de **oclusão.**

Os fenômenos de somações espacial e temporal e oclusão também podem ser usados para demonstrar as interações entre os neurônios da medula e os diversos circuitos reflexos. Para começar, a descarga de reflexo monossináptico pode ser evocada estimulando-se o grupo de fibras aferentes Ia no nervo de um músculo. Isso testa a excitabilidade reflexa da população de neurônios motores α. As descargas dos neurônios motores α extensores ou flexores podem ser registradas escolhendo-se o nervo apropriado para ser estimulado. Outros tipos de fibras aferentes são, então, estimulados junto com as fibras aferentes Ia homônimas daquele músculo para ver se ocorre alguma mudança da resposta às fibras Ia. Por exemplo, a estimulação do grupo de fibras aferentes Ia, no nervo para os músculos antagonistas, produz inibição da resposta à estimulação Ia homônima (que é mediada pelo interneurônio inibidor Ia recíproco). Alternativamente, se as pequenas fibras aferentes de nervo cutâneo são estimuladas para evocar um reflexo de flexão, a resposta dos neurônios motores α que inervam os músculos extensores à estimulação Ia será inibida (e a dos neurônios motores α que inervam os músculos flexores será potencializada). Como exemplo final, podemos citar aqui que a estimulação de raiz ventral causa inibição das respostas Ia e inibe a inibição Ia recíproca. Como a raiz ventral contém apenas axônios dos neurônios motores, esse resultado implica a presença de colaterais do axônio, que excitam os interneurônios inibidores que se ligam à mesma população de neurônios motores (Fig. 9-11). Esses interneurônios são chamados células de Renshaw. Como a estimulação da raiz ventral também tolhe a inibição dos neurônios motores antagonistas, mas nenhuma outra classe de interneurônios, os interneurônios Ia recíprocos podem ser identificados por serem inibidos pela estimulação da raiz ventral (e ativados pela estimulação Ia).

Organização Topográfica do Corno Ventral

Até agora, focalizamos apenas a organização funcional da medula, sem demonstração de sua localização física (*i. e.*, anatômica). Agora nos voltamos para esse aspecto da organização da medula discutindo a organização do corno ventral e, em particular, a disposição topográ-



● **Figura 9-11.** Conexões das células de Renshaw com neurônios motores e interneurônios inibidores Ia. Os circuitos apresentados são mediadores da inibição Ia recíproca dos músculos antagonistas (nesse caso, um músculo extensor) e na inibição dessa inibição recíproca pelas células de Renshaw. Note que existem equivalentes das células de Renshaw e interneurônios inibidores associados com os neurônios motores extensores e os estímulos Ia dos fusos nos músculos extensores, mas eles não são mostrados para simplificar. As células de cor laranja são inibidoras e as células azuis e verdes são excitatórias.

fica dos neurônios motores presentes nessa região. Essa topografia tem implicações funcionais na maneira os tratos motores descendentes interagem com os mecanismos da medula que discutimos até aqui.

Os neurônios motores da medula são organizados, topograficamente, em colunas de direção rostrocaudal no corno ventral (Fig. 9-12). Os neurônios motores que inervam a musculatura axial formam coluna de células que se estende por toda a extensão da medula. Nas áreas de dilatação cervical e lombossacra, essas células ficam localizadas na porção mais medial do corno ventral. Os neurônios motores que inervam os músculos dos membros formam colunas que se estendem por vários segmentos, na porção lateral do corno ventral, nas áreas de dilatação cervical e lombossacra. Os neurônios motores dos músculos da porção distal dos membros estão localizados mais lateralmente, enquanto os que inervam os músculos mais proximais têm localização mais medial. Os neurônios motores para os músculos flexores apresentam localização dorsal em relação aos que inervam os extensores. Note que os neurônios motores α e γ, para determinado músculo, estão misturados na mesma coluna de neurônios motores.

Os interneurônios que se conectam com os neurônios motores, nas áreas de dilatação, também estão organizados topograficamente. Em geral, os interneurônios que inervam os músculos dos membros estão localizados, principalmente, nas porções laterais das partes profundas do corno dorsal e região intermediária que se localiza entre os cornos ventral e dorsal. Entretanto, os que inervam os músculos axiais estão localizados na porção medial do corno ventral. Esses interneurônios recebem conexões sinápticas das fibras aferentes primárias e dos axônios das vias descendentes que se originam no cérebro, sendo, portanto, parte dos arcos reflexos medulares e das vias descendentes de controle motor.

Os interneurônios localizados lateralmente se projetam para os neurônios motores ipsilaterais que inervam os músculos distais ou proximais dos membros, enquanto os interneurônios mediais se projetam bilateralmente, e esse é aspecto importante dos sistemas interneuronais. Essa disposição dos interneurônios laterais permite que os membros sejam controlados separadamente. Por outro lado, a disposição bilateral dos interneurônios mediais permite o controle bilateral dos neurônios dos músculos axiais para fornecer apoio postural para o tronco e o pescoço.

VIAS MOTORAS DESCENDENTES

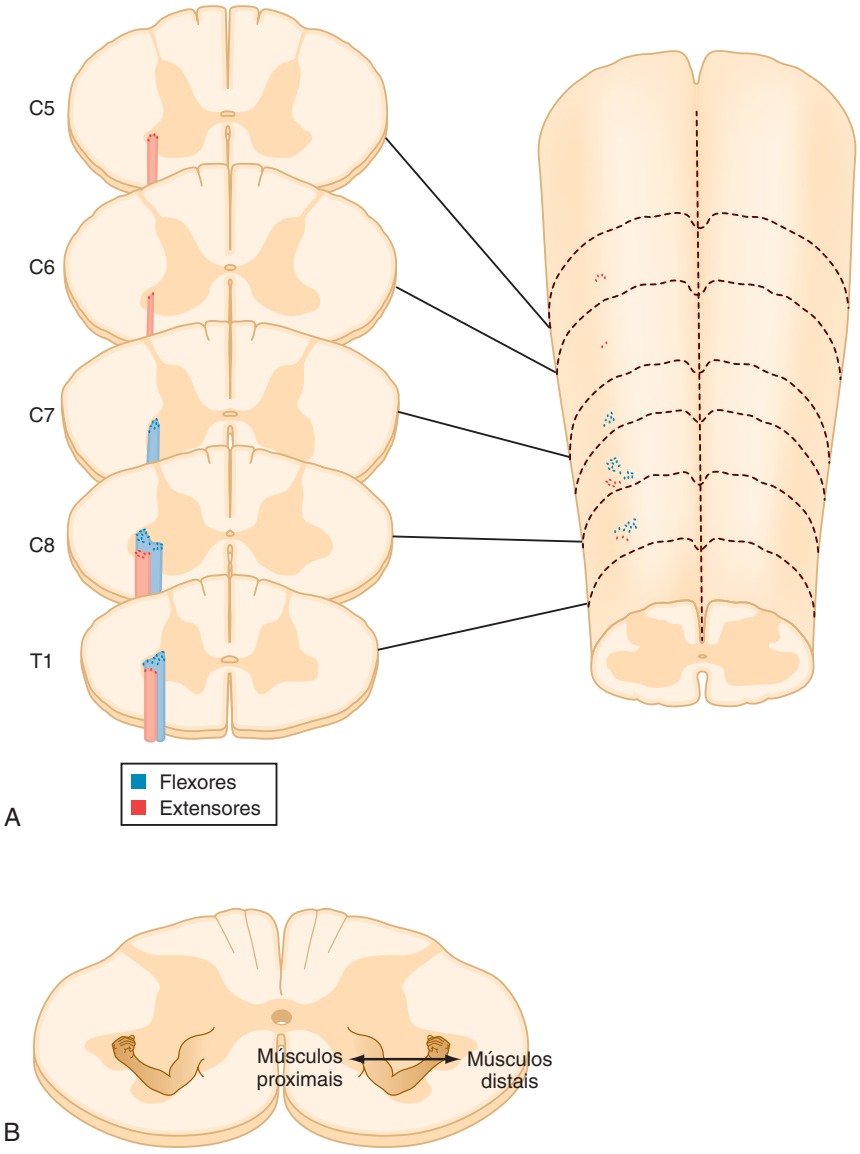
Classificação das Vias Motoras Descendentes

Vias Piramidais versus *Vias Extrapiramidais*

Tradicionalmente, as vias motoras descendentes eram divididas no **trato piramidal** e nas **vias extrapiramidais.** Essa terminologia reflete a dicotomia clínica entre as doenças do trato piramidal e das vias extrapiramidais. Nas doenças do trato piramidal, o trato **corticospinal,** ou piramidal, é interrompido. Originariamente, os sinais dessa doença eram atribuídos à perda da função do trato piramidal (assim chamado porque o trato corticospinal passa pelas pirâmides bulbares). Entretanto, em muitos casos de doença do trato piramidal, as funções de outras vias também estão alteradas e a maioria dos sinais piramidais (ver seção adiante sobre Déficits Motores Causados por Lesões das Vias Motoras Descendentes) não parece ser causada pela perda do trato corticoespinal ou exigem, pelo menos, que haja danos adicionais às vias motoras. O termo extrapiramidal é ainda mais problemático. Portanto, esse sistema de classificação não é usado neste livro.

Sistemas Motores Laterais versus *os Mediais*

Outro modo de se classificar as vias motoras é baseado no local da medula em que terminam e as diferenças resultantes do seu papel no controle da manipulação e postura. As **vias laterais** terminam nas porções laterais da substância cinzenta da medula (Fig. 9-13). As vias laterais podem excitar os neurônios motores diretamente, mas os interneurônios são seu alvo principal. Elas influenciam os arcos reflexos que controlam o movimento fino das porções distais dos membros, bem como os que ativam a musculatura de sustentação nas extremidades proximais dos membros. As **vias mediais** terminam no grupo de interneurônios mediais da porção



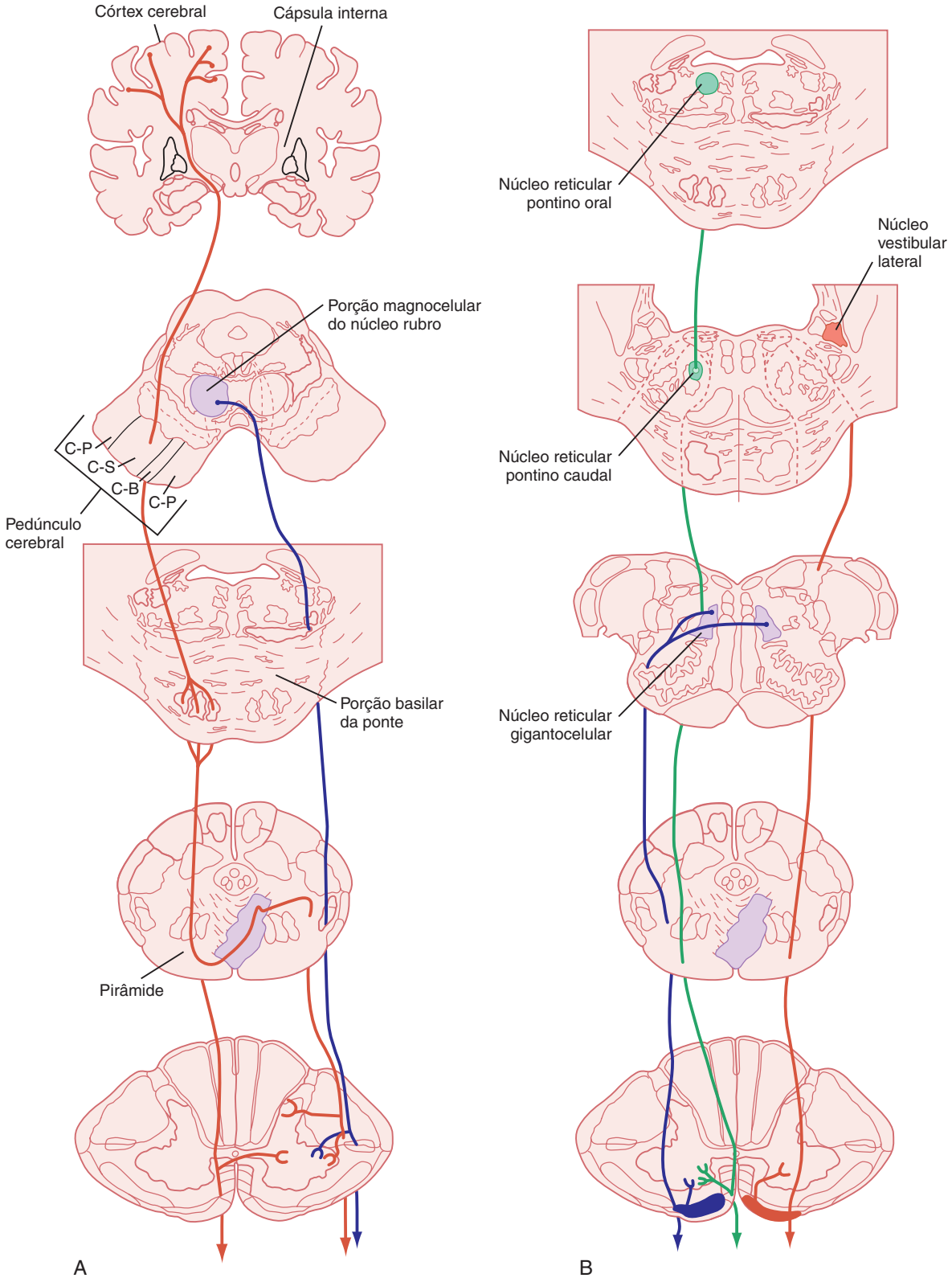
● **Figura 9-12.** Organização musculotópica dos neurônios motores do corno ventral da medula. **A,** Desenho esquemático da medula cervicotorácica mostrando a localização dos neurônios motores que inervam um músculo flexor (*pontos azuis*) e um extensor (*pontos vermelhos*). O destaque mostra a vista transversal da medula com a localização dos neurônios motores. **B,** Corte transversal da medula mostrando a localização dos diversos músculos, representada pela imagem de um braço. (Reproduzido de Purves D et al [eds]: Neuroscience, 3rd ed. Sunderland, MA, Sinauer, 2004.)

medial do corno ventral (Fig. 9-13). Esses interneurônios se conectam, bilateralmente, com os neurônios motores que controlam a musculatura axial, contribuindo para o equilíbrio e a postura. Eles também contribuem com o controle dos músculos proximais dos membros. Neste livro, usamos a terminologia lateral/medial para classificar as vias motoras descendentes. Entretanto, nem mesmo essa classificação é perfeita, em parte porque, apesar de os corpos celulares dos neurônios motores formarem colunas localizadas, suas árvores dendríticas são grandes, cobrindo a maior parte do corno ventral. Portanto, qualquer neurônio motor pode receber informações das vias mediais ou laterais.

Sistema Lateral

Tratos Corticoespinal Lateral e Corticobulbar

Os tratos corticoespinal e corticobulbar se originam de uma grande região do córtex cerebral. Essa região inclui as áreas motora primária, pré-motora, suplementar e cingulado do lobo frontal e o córtex somatossensorial do lobo parietal. Células piramidais grandes e pequenas da camada V do córtex, incluindo as **células piramidais gigantes de Betz**, dão origem a esses tratos. Apesar das células de Betz serem característica que define o córtex motor, elas representam pequena minoria (< 5%) das células que contribuem para esses tratos, em parte porque elas só são encontradas no córtex motor primário e, mesmo aí, estão em minoria. Esses tratos saem do córtex e entram na cápsula interna que atravessa o mesencéfalo no pedúnculo cerebral, passam pela ponte e emergem como as pirâmides na superfície ventral do bulbo (Fig. 9-13, *A*). Os axônios corticobulbares deixam o trato durante o trajeto descendente, pelo tronco cerebral, e terminam nos diversos núcleos motores dos nervos cranianos. As fibras corticospinais continuam seu trajeto descendente e, na porção mais caudal do bulbo, cerca de 90% delas cruzam para o lado oposto e continuam a descer pelo funículo lateral, como o trato corticoespinal. Os axônios corticospinais laterais terminam em todos os níveis da medula, primariamente nos interneurônios, mas também em neurônios motores. O restante dos axônios continua seu trajeto descendente no funículo ventral do mesmo lado, como trato corticospinal ventral, que pertence ao sistema



● **Figura 9-13.** Vias motoras descendentes. São mostradas as principais vias que conectam as áreas motoras corticais e do tronco cerebral com a medula. **A,** Sistema de vias laterais, tratos corticospinal (*vermelho*) e rubrospinal (*azul*). Note que a via corticospinal ventral é parte do sistema medial, mas, para simplificar, ela é representada em A. **B,** Vias do sistema medial, vias retículoespinal bulbar (*azul*) e pontina (*verde*) e vestibulospinal lateral (*vermelho*). C-B, corticobulbar; C-P, corticopontino; C-S, corticospinal.

medial. Muitas dessas fibras decussam no nível medular em que terminam.

O trato corticoespinal lateral é relativamente pouco importante nos mamíferos inferiores, mas se torna quantitativa e funcionalmente muito importante nos primatas, especialmente nos humanos, nos quais contém mais de um milhão de axônios. Esse número ainda representa proporção relativamente pequena dos impulsos que deixam o córtex, porque existem cerca de 20 milhões de axônios nos pedúnculos cerebrais. Não obstante, o trato corticospinal é essencial para o controle fino independente dos movimentos dos dedos, de forma que lesões isoladas do trato corticospinal levam, tipicamente, à perda permanente dessa capacidade, mesmo ocorrendo recuperação dos outros movimentos. De fato, nos primatas, as sinapses corticoespinais feitas diretamente com os neurônios motores são particularmente prevalentes para os neurônios motores que controlam os músculos dos dedos e, provavelmente, representam a base de nossa capacidade de movimentos finos controlados e independentes dos dedos.

O trato corticobulbar, que se projeta para os núcleos dos nervos cranianos, tem subdivisões comparáveis às dos tratos corticospinais lateral e ventral. Por exemplo, parte do trato corticobulbar termina no lado contralateral, na parte do núcleo facial que inerva os músculos da parte inferior da face e no núcleo do hipoglosso. Esse componente do trato corticobulbar apresenta organização semelhante à do trato corticospinal. O restante do trato termina bilateralmente.

Trato Rubroespinal

O trato rubroespinal se origina da porção magnocelular do núcleo rubro, localizado no tegmento do mesencéfalo. Essas fibras fazem sua decussação (cruzam) no mesencéfalo, descem pela ponte e bulbo para, então, se posicionar ventralmente ao trato corticospinal lateral na medula. Elas afetam, preferencialmente, os neurônios motores que controlam a musculatura distal, de maneira semelhante às fibras corticospinais. Os neurônios do núcleo rubro recebem informações do cerebelo e do córtex motor, tornando essa região área de integração da atividade desses dois sistemas motores.

Sistema Medial

Pode-se considerar o trato corticoespinal ventral e a maior parte do trato corticobulbar como vias do sistema medial. Esses tratos terminam no grupo de interneurônios mediais, na medula, e em neurônios equivalentes do tronco cerebral. Os músculos axiais são controlados por essas vias. Esses músculos, em geral se contraem, bilateralmente para fornecer sustentação à postura ou a outra função bilateral, como mastigar ou franzir as sobrancelhas.

Outras vias do sistema medial se originam no tronco cerebral. Elas incluem os tratos reticuloespinais pontino e bulbar, os tratos vestibuloespinais lateral e medial e o trato tectoespinal.

Tratos Reticuloespinais Pontino e Bulbar

As células que dão origem ao trato reticuloespinal pontino encontram-se na formação reticular medial pontina. O trato desce pelo funículo ventral ipsilateral e termina no grupo de interneurônios mediais. Sua função é excitar os neurônios motores que inervam os músculos extensores proximais para dar sustentação à postura.

Os tratos reticuloespinais bulbares se originam de neurônios da porção medial do bulbo, em particular do núcleo gigantocelular. Os tratos descem bilateralmente pelo funículo ventrolateral, terminando, em grande parte, nos interneurônios associados com grupos de neurônios motores mediais. Essa via exerce função inibidora.

Tratos Vestibuloespinais Lateral e Medial

O trato vestibuloespinal lateral se origina no núcleo vestibular lateral, também conhecido como núcleo de Deiter. Ele descende ipsilateralmente pelo funículo ventral da medula e termina nos interneurônios associados com grupos de neurônios motores mediais. O trato vestibuloespinal lateral excita os neurônios que inervam os músculos extensores da parte proximal do membro, importantes para o controle postural. Além disso, essa via inibe os neurônios motores dos músculos flexores, pois também são responsáveis pela excitação dos interneurônios Ia recíprocos que recebem informações Ia provenientes dos músculos extensores, inibindo os neurônios motores flexores. Os impulsos excitatórios para o núcleo vestibular lateral são provenientes dos canais semicirculares e dos órgãos otolíticos, enquanto os estímulos inibidores são provenientes das células de Purkinje, da região do vérmis anterior do córtex cerebelar. Auxiliar os ajustes posturais após acelerações angulares e lineares da cabeça é função importante do trato vestibuloespinal lateral.

O trato vestibuloespinal medial se origina do núcleo vestibular medial. Ele desce pelo funículo ventral da medula para os níveis cervicais e torácicos médios, terminando no grupo de interneurônios mediais. Os estímulos sensoriais do labirinto para o núcleo vestibular medial são provenientes, em sua maioria, dos canais semicirculares. Portanto, essa via media os ajustes na posição da cabeça em resposta às acelerações angulares da cabeça.

Trato Tectoespinal

O trato tectoespinal se origina nas camadas profundas do colículo superior. Seus axônios cruzam para o lado contralateral, logo abaixo da substância cinzenta periaquedutal. Em seguida, descem pelo funículo ventral da medula para terminar no grupo de interneurônios mediais na porção superior da medula cervical. Esse trato regula os movimentos da cabeça em resposta a estímulos visuais, auditivos e somáticos.

Vias Monoaminérgicas

Além dos sistemas lateral e medial, sistemas com organização menos específica descem do cérebro para a medula. Eles incluem diversas vias que usam monoaminas como transmissores.

O lócus cerúleus e o núcleo subcerúleo são núcleos localizados na porção rostral da ponte, sendo compostos por neurônios que contêm norepinefrina. Esses núcleos se projetam, de forma ampla, para a medula pelo funículo lateral. Seus terminais se encontram nos interneurônios e neurônios motores. A inibição é o efeito dominante dessa via.

Os núcleos da rafe, localizados no bulbo, dão origem a diversas projeções rafe-espinais para a medula. Muitas dessas células contêm serotonina. Os terminais, nos interneurônios do corno dorsal, são inibidores, enquanto os terminais, nos neurônios motores, são excitatórios. A projeção do corno dorsal ajuda a reduzir a

transmissão nociceptiva, enquanto a projeção do corno ventral ajuda a acentuar a atividade motora.

Em geral, as vias monoaminérgicas podem alterar a capacidade de resposta dos circuitos medulares, incluindo os arcos reflexos. Nesse caso, elas induzem mudanças difusas na excitabilidade, e não movimentos discretos ou alterações específicas no comportamento.

Déficits Motores Causados por Lesões das Vias Motoras Descendentes

A interrupção das fibras corticais eferentes, na cápsula interna, é causa comum de déficit motor nos humanos; essas interrupções ocorrem nos derrames capsulares. A desordem resultante é, geralmente, chamada de **síndrome do trato piramidal** ou **doença do neurônio motor superior,** apesar de esses nomes não serem corretos. As alterações motoras características desse distúrbio incluem (1) acentuação dos reflexos de estiramento fásico e tônico (espasticidade); (2) fraqueza, geralmente dos músculos distais, em especial dos músculos dos dedos das mãos; (3) reflexos patológicos, incluindo o **sinal de Babinski** (flexão dorsal do hálux e plantar dos outros dedos do pé quando a sola é estimulada) e (4) redução dos reflexos superficiais, como os reflexos abdominal e cremastérico. É importante enfatizar que se apenas o trato corticoespinal é interrompido, como ocorre nas lesões da pirâmide bulbar, a maioria desses sinais está ausente. Nessa situação, os déficits mais proeminentes incluem a fraqueza dos músculos distais, especialmente dos dedos das mãos, e o sinal de Babinski. Não ocorre espasticidade e o tônus muscular pode estar diminuído. É evidente que a espasticidade requer que ocorra alteração da função de outras vias, como os tratos reticuloespinais, como ocorreria após a perda da influência cortical descendente para os núcleos no tronco cerebral que dão origem a esses tratos.

Os efeitos da interrupção das vias do sistema medial são bem diferentes das produzidas pela lesão do trato corticospinal. Os principais déficits associados à interrupção do sistema medial incluem a redução inicial do tônus dos músculos posturais e perda dos reflexos de retificação. Os efeitos a longo prazo incluem a dificuldade locomotora e quedas frequentes. Entretanto, a manipulação manual de objetos é perfeitamente normal.

Preparação Descerebrada

A preparação descerebrada tem sido útil nas pesquisas experimentais para determinar como as diversas vias descendentes interagem com os circuitos medulares. Produz-se a descerebração pela transecção do mesencéfalo, geralmente no nível intercolicular, ou ocluindo-se os vasos sanguíneos que irrigam essa área. Neste caso, o vérmis anterior do cerebelo também é lesionado, o que representa diferença importante. Com a transecção intercolicular, algumas vias descendentes, como as que se originam no córtex cerebral, são interrompidas, enquanto outras, como as que se originam no tronco cerebral, permanecem intactas.

Entretanto, lembre-se de que o trato corticospinal é apenas um componente secundário das fibras corticais descendentes. Outras fibras corticais se espalham pelo tronco cerebral, incluindo os núcleos de origem das vias descendentes mediais. A perda desses sistemas corticais de controle leva a alterações da atividade das vias descendentes intactas. Devido a essas alterações, os animais apresentam hipertonia e supressão de alguns reflexos medulares, como o reflexo de flexão, e acentuação de outros, como o reflexo de estiramento, a condição conhecida como **rigidez de descerebração.** Na rigidez de descerebração, os animais adotam postura com **hiperextensão exagerada.** Seres humanos com lesão no tronco cerebral também podem desenvolver um estado de descerebração que apresenta muitos dos mesmos reflexos observados nos estudos em animais. O prognóstico desses pacientes é sombrio.

A perda do controle descendente pela formação reticular resulta em aumento na atividade da via reticuloespinal pontina e redução na atividade da via reticuloespinal bulbar. Esse aumento e redução da atividade produzem acentuação da excitação e redução da inibição (desinibição), respectivamente, dos neurônios motores, o que explica a rigidez observada. O interessante é que essa hipertonia pode ser aliviada cortando-se as raízes dorsais, indicando que os tratos reticuloespinais têm efeito importante nos neurônios motores γ, cuja atividade só pode alterar a rigidez muscular causando aumento na sensibilidade dos fusos musculares, resultando em aumento na atividade das fibras aferentes Ia e II, que inervam os neurônios motores α.

Quando a oclusão de vasos é usada para gerar o estado de descerebração, o trato vestibuloespinal lateral fica hiperativo devido à destruição das células de Purkinje do vérmis anterior do cerebelo, que fornece a principal projeção inibidora para o núcleo vestibular lateral. Essa hipertonia não desaparece após a transecção total das raízes dorsais, indicando que boa parte da atuação do trato vestibuloespinal lateral se dá diretamente sobre os axônios motores α (por ligação monossináptica ou por meio de interneurônios).

CONTROLE DA POSTURA E DOS MOVIMENTOS PELO TRONCO CEREBRAL

A importância das vias de controle motor que se originam no tronco cerebral é evidente quando se observa a hipertonia extensora e acentuação dos reflexos de estiramento fásicos que ocorrem no animal descerebrado. Identificaram-se determinados sistemas do tronco cerebral que influenciam a postura e locomoção. Os circuitos do tronco cerebral também são essenciais no controle dos movimentos oculares; esses circuitos são abordados em outra seção, no final do capítulo.

Reflexos Posturais

Diversos mecanismos reflexos são evocados quando a cabeça é movida ou quando se curva o pescoço. Existem três tipos de reflexos posturais: reflexos vestibulares, reflexos tônicos do pescoço e reflexos de endireitamento. Os receptores sensoriais responsáveis por esses reflexos incluem o aparato vestibular, que é estimulado pelos movimentos da cabeça, e os receptores de estiramento do pescoço.

Os **reflexos vestibulares** representam uma classe de reflexos posturais. A rotação da cabeça ativa receptores sensoriais nos canais semicirculares (Capítulo 8). Além de gerar movimentos oculares, os impulsos sensoriais para os núcleos vestibulares resultam em reajustes posturais. Esses ajustes são mediados por comandos transmitidos para a medula por meio dos tratos vesti-

buloespinais lateral e medial e dos tratos reticuloespinais. O trato vestibuloespinal lateral ativa os músculos extensores para dar sustentação à postura. Por exemplo, se a cabeça é girada para a esquerda, o apoio postural é aumentado no lado esquerdo. Esse aumento no suporte evita que o indivíduo caia para a esquerda com a rotação da cabeça. Qualquer doença que elimine a função do labirinto no ouvido esquerdo faz com que a pessoa apresente tendência de cair para a esquerda. Por outro lado, doença que irrite (estimule) o labirinto esquerdo fará com que a pessoa tenha tendência a cair para a direita. O trato vestibuloespinal medial causa contrações dos músculos do pescoço, que se opõem ao movimento induzido **(reflexo vestibulocólico).**

A inclinação da cabeça muda a aceleração linear nas células ciliadas dos órgãos otolíticos do aparato vestibular. As alterações resultantes na atividade das células ciliadas podem produzir movimentos oculares e ajustes posturais. Por exemplo, inclinar a cabeça e o corpo para a frente (sem dobrar o pescoço e, consequentemente, sem evocar os reflexos tônicos do pescoço) de quadrúpede, como, por exemplo, o gato, resulta na extensão dos membros anteriores e flexão dos membros posteriores. Essa ação vestibular tende a devolver o corpo para sua orientação original. Por outro lado, se a cabeça e o corpo forem inclinados para trás (sem dobrar o pescoço), os membros anteriores se flexionam e os membros posteriores se estendem. Os órgãos otolíticos também contribuem para a **reação vestibular de posicionamento.** Se um animal, como o gato, por exemplo, cai de uma determinada altura, o estímulo dos utrículos leva à extensão dos membros anteriores em preparação para a chegada ao solo.

Os **reflexos tônicos do pescoço** representam outro tipo de reflexo posicional. Esses reflexos são ativados pelos fusos musculares dos músculos do pescoço. Esses músculos contêm a maior concentração de fusos musculares do corpo. Se o pescoço é dobrado (sem inclinar a cabeça), seus fusos musculares evocam os reflexos tônicos do pescoço sem interferência do sistema vestibular. Quando o pescoço é estendido, os membros anteriores se estendem e os posteriores se flexionam. Efeitos opostos ocorrem quando o pescoço é flexionado. Note que esses efeitos são opostos aos desencadeados pelo sistema vestibular. Além do mais, se o pescoço for dobrado para a esquerda, os músculos extensores dos membros esquerdos se contraem mais e os músculos flexores do lado direito se relaxam.

A terceira classe de reflexo postural é representada pelos **reflexos de endireitamento.** Esses reflexos tendem a restaurar a posição modificada da cabeça e do corpo para a posição normal. Os receptores responsáveis por esses reflexos incluem o aparato vestibular, os receptores de estiramento do pescoço e os mecanorreceptores da parede do corpo.

Controle da Locomoção pelo Tronco Cerebral

A medula espinal contém circuitos neuronais que atuam como **geradores do padrão central** para a locomoção, como discutido acima. Esses circuitos CPG produzem descargas rítmicas regulares que caracterizam o comportamento estereotipado, como o caminhar. Entretanto, as irregularidades dos ambientes, do mundo real, geralmente exigem modificações das descargas estereotipadas (p. ex., se você estiver andando e perceber um buraco no chão, onde você está a ponto de pisar, você pode aumentar o movimento anterior de sua perna para que ela ultrapasse o buraco).

Essas modificações podem resultar de descargas sensoriais para a medula, como mostrado na Figura 9-9, em que a estimulação das fibras FRA de nervo periférico causou mudança de fase no padrão de locomotor. Elas também podem resultar de comandos descendentes ao longo das vias motoras discutidas acima. Nesse caso, dados sensoriais (p. ex., visual) podem ser usados pelo cérebro para fazer modificações antecipatórias na atividade CPG, de forma que obstáculos potenciais possam ser evitados. Além disso, podemos controlar diretamente a ativação, ou desligamento, do CPG (*i. e.*, decidindo, conscientemente, quando começar e quando parar de andar). Essa regulação voluntária dos CPGs se origina no córtex cerebral; no entanto, a maior parte da influência cortical na locomoção parece ser mediada por projeções para as regiões locomotoras do tronco cerebral. Uma região locomotora pode ser definida como área do cérebro que, quando estimulada, leva à locomoção sustentada.

Existem diversas regiões locomotoras no tronco cerebral, localizadas em diversos níveis, da porção inferior do tálamo ao bulbo, e que são interconectadas. Presume-se que a **região locomotora do mesencéfalo,** a mais conhecida, organize os comandos para dar início à locomoção. Ela está localizada no tegmento no nível colicular inferior do mesencéfalo. A atividade voluntária que se origina no córtex motor pode estimular a locomoção pela ação das fibras corticobulbares que se projetam para a região locomotora do mesencéfalo. Os comandos são transferidos pela formação reticular, dirigindo-se para a medula por meio dos tratos reticuloespinais.

Controle Motor pelo Córtex Cerebral

Até o momento, foi dada ênfase nos reflexos e nos tipos de movimentos relativamente automáticos. Agora, abordaremos a base neural para movimentos mais complexos, os movimentos voluntários, para alcançar algum objetivo. Esses movimentos, geralmente, variam quando são feitos de maneira repetitiva e, com frequência, são iniciados por processos cognitivos e não por estímulos externos. Assim, eles demandam a participação das áreas motoras do córtex cerebral.

Em primeiro lugar, vejamos o que é necessário para executar um movimento voluntário. Por exemplo, para fazer movimento com seu braço para alcançar alguma coisa, é preciso, antes de mais nada, que você identifique seu alvo (ou objetivo) e o localize no espaço externo. A seguir, deve-se determinar a trajetória para o braço, com base na sua representação interna, e, em especial, de sua mão, em relação ao alvo. Finalmente, diversas forças necessárias para gerar a trajetória desejada devem ser determinadas. Imagina-se que esse processo inclua uma série de transformações entre sistemas coordenados. Por exemplo, a localização do alvo, identificado visualmente, é medida no espaço retinotópico, mas sua localização é reconhecida no espaço externo ou ambiental (*i. e.*, a posição de objeto estático é percebida como estável mesmo que ocorra variação no olho, e consequentemente, da imagem do alvo na retina). A seguir, o cálculo da trajetória envolveria sistema

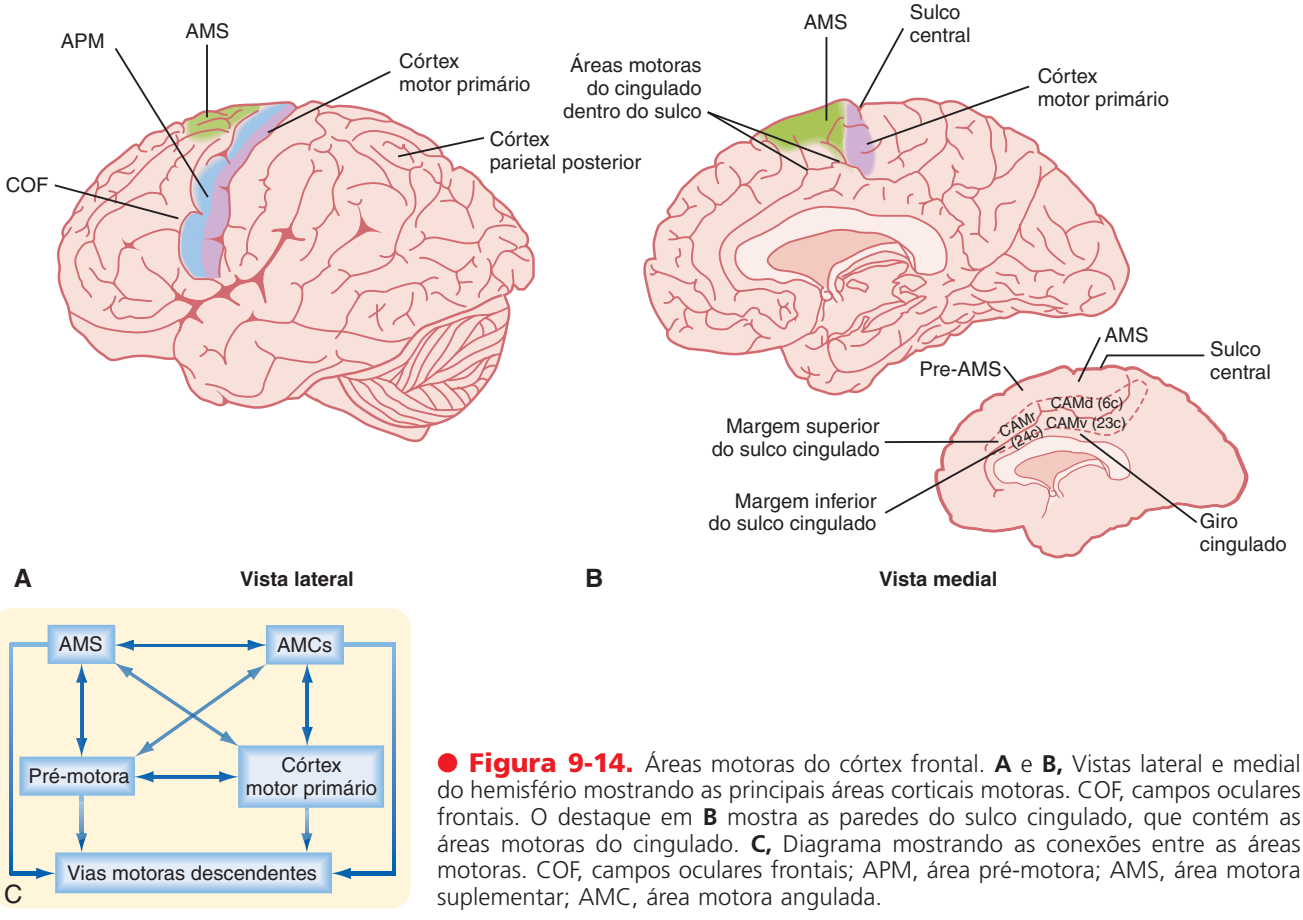
centrado no corpo ou na mão e, por fim, as forças devem ser analisadas em estrutura de referência baseada no músculo.

Essas etapas formam sequência linear e imaginava-se, tradicionalmente, que a hierarquia de áreas motoras seria responsável por essas etapas sucessivas. Por exemplo, imaginava-se que o alvo do movimento fosse identificado reunindo-se a informação sensorial no **córtex parietal posterior do cérebro** (Fig. 9-14, *A*). Essa informação seria transmitida para as áreas suplementares e pré-motoras, onde o plano motor seria desenvolvido e transferido para o córtex motor primário, cuja atividade estaria relacionada à execução do estágio final (p. ex., geração de níveis de força apropriados). O córtex motor transmitiria os comandos, pelas vias descendentes discutidas antes para os núcleos motores da medula e tronco cerebral.

Apesar de existirem diversas evidências para apoiar essa visão hierárquica da geração dos movimentos voluntários pelo sistema motor cortical, resultados mais recentes sugerem outra possibilidade, ou seja, que se deve considerar que as diversas áreas motoras formam rede de distribuição paralela e não hierarquia estrita (Fig. 9-14, *C*). Por exemplo, cada área cortical motora tem sua própria contribuição significativa para as vias motoras descendentes, com o córtex motor primário contribuindo com apenas metade das fibras do trato corticoespinal que se origina no lobo frontal. Além do mais, as diversas áreas motoras apresentam conexão bidirecional entre elas e os estudos de registros isolados descritos adiante sugerem que cada uma dessas áreas está envolvida em vários estágios do planejamento e execução do movimento. Esse debate é um dos temas da discussão apresentada adiante porque o debate entre a rede de distribuição paralela e a organização hierárquica, em seus diferentes aspectos, existe há várias décadas e, provavelmente, continuará por mais tempo.

Áreas Motoras Corticais

As áreas motoras no córtex cerebral foram definidas, originariamente, com base em estudos nos quais estímulos aplicados no córtex evocavam movimentos contralaterais discretos. Entretanto, o movimento pode ser desencadeado quando outras áreas corticais são estimuladas com mais intensidade. Portanto, as áreas motoras são definidas como as que podem evocar movimentos em resposta a estímulo de pequena intensidade. Com base nos estudos de simulação, nos efeitos produzidos por lesões, em estudos anatômicos, registros eletrofisiológicos e exames de imagem em seres humanos, identificaram-se diversas áreas "motoras" no córtex cerebral (Fig. 9-14), incluindo o **córtex motor primário,** no giro pré-central, a **área pré-motora,** imediatamente à frente do córtex motor primário, o **córtex motor suplementar,** na porção medial do hemisfério cerebral e três **áreas motoras cinguladas,** localizadas nas paredes do sulco cingulado do lobo frontal. Também existem regiões dispersas por todos os lobos corticais cuja atividade está relacionada, especificamente, aos movimentos oculares (ver seção sobre Movimentos Oculares).



● **Figura 9-14.** Áreas motoras do córtex frontal. **A** e **B,** Vistas lateral e medial do hemisfério mostrando as principais áreas corticais motoras. COF, campos oculares frontais. O destaque em **B** mostra as paredes do sulco cingulado, que contém as áreas motoras do cingulado. **C,** Diagrama mostrando as conexões entre as áreas motoras. COF, campos oculares frontais; APM, área pré-motora; AMS, área motora suplementar; AMC, área motora angulada.

Organização Somatotópica das Áreas Motoras do Córtex

Córtex Motor Primário

O córtex motor primário (ou apenas córtex motor) pode ser definido como a região do córtex que evoca movimentos com a menor intensidade de estimulação elétrica. Ele é, essencialmente, congruente com a área citoarquitetônica 4 de Brodmann. Nos humanos, ele está localizado nas áreas do giro pré-central que formam a parede rostral do sulco central e a metade caudal do ápice do giro. Com base nos estudos iniciais de mapeamento, descreveu-se o córtex motor como tendo organização topográfica paralela à do córtex somatossensorial (Fig. 9-15, *B*). A face, o corpo e o membro superior foram representados na superfície lateral, com a face situada inferiormente, próximo da fissura lateral, o torso é representado localização mais superior e o membro inferior na porção medial do hemisfério. Essa organização somatotópica é, normalmente, representada como uma figura ou forma gráfica chamada **homúnculo motor.** A distorção das diversas partes no homúnculo indica, aproximadamente, quanto do córtex é dedicado a seu controle motor. Esse homúnculo simples foi comparado ao teclado de um piano e se encaixa bem nos conceitos tradicionais que consideram o córtex motor como o estágio cortical final e ponto de transferência para mandar os comandos motores para a medula.

Nas décadas de 1960 e 1970 tiveram início os estudos de mapeamento usando microeletródios inseridos nas camadas profundas, ou de saída de informação, do córtex para aplicar estímulos. Com essa técnica, chamada **microestimulação intracortical,** podia-se usar estímulos com intensidades muito menores para desencadear movimentos e, consequentemente, maior resolução do mapeamento do córtex motor que revelou topografia muito mais complexa do que a imaginada (Fig. 9-15, *C*). Descobriu-se que o movimento de cada articulação era desencadeado por várias colunas não contíguas nas diversas regiões do córtex motor. Portanto, as colunas celulares, relacionadas com os movimentos de determinada articulação estão, na realidade, dispersas entre as colunas que controlam os movimentos de outras articulações. Resumindo-se, apesar do córtex motor apresentar grandes subdivisões correspondendo a um membro ou à cabeça, dentro de cada área existe uma complexa mistura de colunas celulares que controlam os músculos dessa parte corporal.

Essa mistura de colunas celulares é compreensível funcionalmente porque a maioria dos movimentos requer a ação coordenada dos músculos de um membro e a grande parte da conectividade do córtex é localizada (*i. e.*, colaterais axônicos que conectam colunas celulares diferentes estão confinados, primariamente, a uma região de 1 a 3 mm que cerca a coluna da qual se originam). Portanto, por ter diversas colunas de células que controlam os movimentos de uma articulação, misturadas com colunas que controlam os movimentos em outras articulações, possibilita o movimento de diversas articulações em conjunto.

Apesar da natureza somatotópica do córtex motor ser, em parte, anatomicamente determinada pela topografia da via corticospinal, ele também tem um mapa dinâmico. Colaterais axônicos ligam as diversas colunas de forma que a atividade em uma coluna teria o potencial de gerar o movimento de diversas articulações. De fato, isso pode acontecer, mas essas conexões intercolunares são moduladas por interneurônios GABAérgicos inibidores. Isso foi demonstrado pelo bloqueio do GABA em região do córtex motor, seguido do estímulo das regiões adjacentes. Antes do bloqueio, os estímulos evocaram contrações de conjunto de músculos, mas após o bloqueio ocorreram contrações nos músculos controlados pela região na qual a inibição havia sido bloqueada (Fig. 9-16). As conexões funcionais entre as colunas celulares podem ser controladas em escala de tempo de milissegundos e, dependendo do seu estado, o mapa somatotópico pode mudar radicalmente. Sabe-se que ocorrem variações plásticas de maior duração; por exemplo, o uso (ou falta de uso) de uma parte corporal pode afetar o tamanho de sua representação.

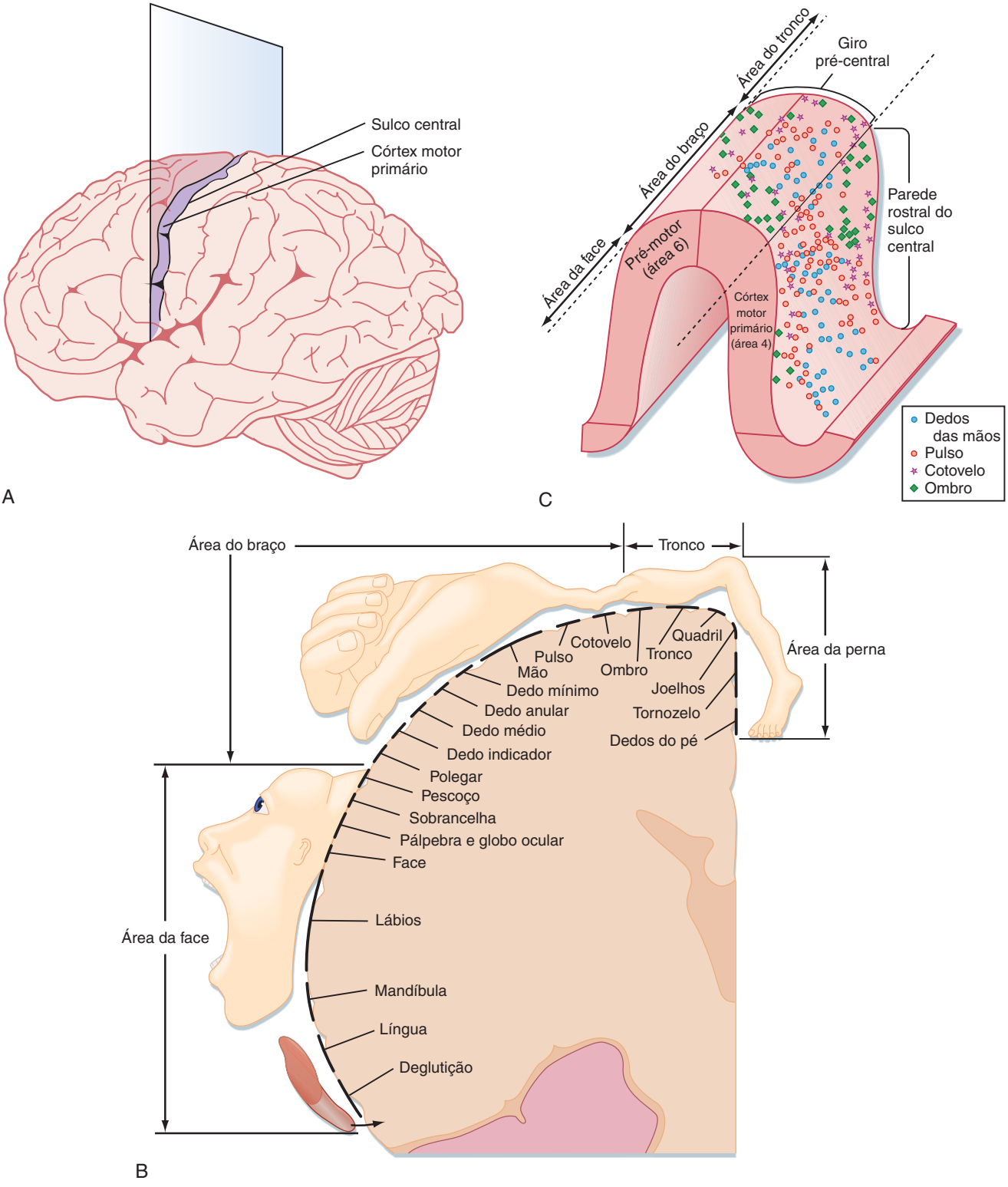
Áreas Motoras Suplementares

A área motora suplementar (AMS) localiza-se, em sua maior parte, na superfície medial do hemisfério, imediatamente anterior ao córtex motor primário, e corresponde à porção medial da área 6 de Brodmann. Ela é subdividida em duas regiões: a porção mais caudal é chamada AMS própria (ou apenas AMS) e a porção rostral é chamada de pré-AMS. A AMS própria é semelhante às outras áreas motoras já mencionadas: ela contém mapa somatotópico completo, contribui para o trato corticoespinal e está conectada com as outras áreas motoras. Por outro lado, a área pré-AMS não apresenta conexão forte com as outras áreas motoras e a medula, mas está conectada com o córtex pré-frontal.

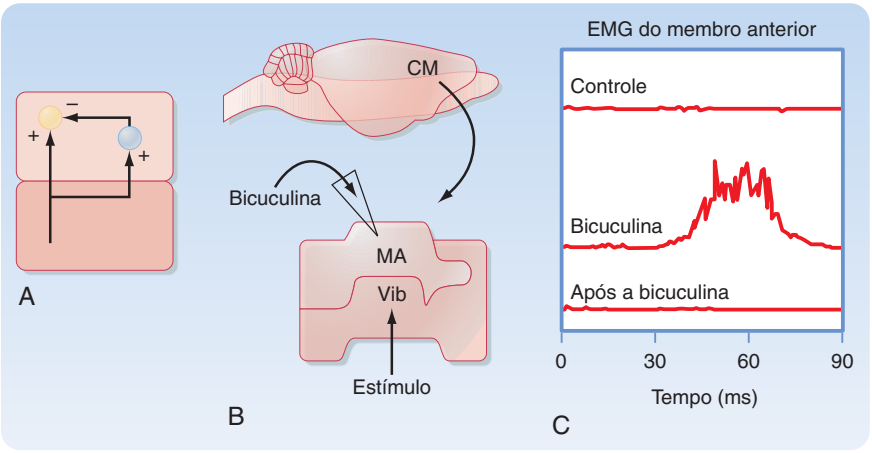
Os resultados dos estudos de estimulação mostram que, assim como o córtex motor, a AMS também tem mapa somatotópico completo. A estimulação dessa área evoca movimentos isolados de articulação única, semelhante ao que ocorre após a estimulação do córtex motor, mas são necessários estímulos mais intensos e de maior duração; além disso, os movimentos produzidos são, geralmente, mais complexos do que os desencadeados pela estimulação do córtex motor. Entretanto, a estimulação do córtex motor primário com estímulos com maior duração também podem produzir sequências de movimentos complexos, aparentemente com um propósito e, por isso, essa distinção não é absoluta. Além disso, a estimulação da AMS pode produzir vocalização ou movimentos posturais complexos, mas também pode produzir o resultado oposto, ou seja, parada temporária do movimento ou da fala. A remoção do córtex motor suplementar retarda o movimento das extremidades opostas e pode causar movimentos forçados de agarrar pela mão contralateral.

Área Pré-motora

Essa área está à frente do córtex motor primário, localizada na área 6 de Brodmann, na superfície lateral do cérebro. Ela pode ser diferenciada do córtex motor primário por requerer estímulos de maior intensidade para produzir movimentos. Ela é dividida em duas áreas funcionalmente distintas: dorsal e ventral. Assim como ocorre com o córtex motor, as duas subdivisões apresentam organização somatotópica e as duas contribuem para o trato corticospinal. A porção dorsal (PMd) contém mapa relativamente completo representando a perna, tronco, braço e face. Por outro lado, o mapa somatotópico da porção ventral (PMv) está limitado ao braço e



● **Figura 9-15.** Visões tradicional e moderna da organização musculotópica do córtex motor. **A,** Vista lateral do cérebro mostrando o plano de corte pelo giro pré-central (córtex motor primário) para obter a seção mostrada em **B**. **B,** Visão do conceito clássico da organização musculotópica do córtex motor. **C,** Visão do conceito moderno da organização do córtex motor na qual cada área do corpo é representada diversas vezes em várias regiões discretas.



● **Figura 9-16.** Natureza dinâmica do mapa musculotópico do córtex motor. Interneurônios GABAérgicos inibidores desempenham papel importante na formação das respostas motoras ao estímulo de cada área do córtex motor. **A,** Diagrama esquemático mostrando as conexões excitatórias entre duas regiões do córtex motor primário e os neurônios locais inibidores em determinada região. **B,** Visão esquemática do cérebro de rato mostrando regiões do córtex motor onde foram aplicados estímulos elétricos para desencadear movimentos (região Vib) e bicuculina foi aplicada para bloquear as sinapses GABAérgicas (na região MA). MA, membro anterior; MP, membro posterior; Vib, vibrissa. **C,** eletromiografia do MA mostrando a resposta ao estímulo da região Vib antes, durante a aplicação de bicuculina e após lavagem. Note que a estimulação da região Vib evocou movimentos das vibrissas em todas as condições, mas só provocou movimentos dos membros anteriores quando os interneurônios inibidores foram bloqueados. (Dados de Jacob K, Donoghue J: Science 251;944, 1991.)

à face e apenas pequena representação da perna. Portanto, a PMv parece ser especializada no controle dos movimentos do membro superior e da cabeça. Segunda diferença entre as duas subdivisões é a presença de grande representação dos músculos proximais na PMd, enquanto a PMv tem grande representação dos músculos distais.

Áreas Motoras do Cingulado

Essas áreas motoras estão localizadas no sulco cingulado, aproximadamente no mesmo nível ântero-posterior que a AMS. Existem três áreas motoras no cingulado (dorsal, ventral e rostral) (Fig. 9-14, *B*). Cada uma delas contém um mapa somatotópico e contribui para a formação do trato corticoespinal. A microestimulação dessas áreas motoras provoca movimentos semelhantes aos provocados pela estimulação do córtex motor, exceto que, estímulos de maior intensidade são também necessários. Registros de células isoladas durante os movimentos demonstraram que a atividade espontânea dos neurônios das áreas motoras do cingulado está relacionada com a preparação e a execução dos movimentos.

Conexões das Áreas Motoras Corticais

As áreas motoras do córtex recebem informações nervosas de diversas fontes corticais e subcorticais; entretanto, a maior fonte de sinapses, em determinada região, é da própria área, mais especificamente das conexões locais intrínsecas. Em segundo lugar, todas as áreas motoras descritas acima apresentam conexões bilaterais entre si com grande especificidade topográfica (Fig. 9-14, *C*). Por exemplo, as regiões do braço, no córtex motor primário, e das áreas motoras do cingulado estão interligadas. A informação sensorial vem de vias ascendentes que são transferidas pelo tálamo. Essa informação pode chegar ao córtex motor de modo direto, do tálamo ou indiretamente, por meio do córtex somatossensorial. As informações somatossensoriais e visuais são enviadas pelo córtex parietal posterior para as áreas motoras. As áreas motoras do córtex também recebem informações de circuitos que as liga a outras regiões cerebrais envolvidas no controle motor, como o cerebelo e os gânglios da base. Essas duas estruturas se projetam para áreas distintas do tálamo (os núcleos ventral lateral [VL] e ventral anterior [VA]) que se projetam para as áreas motoras corticais.

As informações das áreas motoras corticais para a medula e tronco cerebral são conduzidas por várias vias descendentes que incluem, além das projeções diretas dos tratos corticospinal e corticobulbar (para os núcleos dos nervos cranianos), projeções indiretas para o núcleo rubro e para os diversos núcleos da formação reticular. As projeções descendentes do tronco cerebral foram revistas acima (ver seção Vias Motoras Descendentes). O controle dos músculos da cabeça e do pescoço é mediado por projeções para os diversos núcleos dos nervos cranianos. As regiões motoras também se projetam para o cerebelo e gânglios da base, completando, assim, as alças neuroanatômicas com essas estruturas. A principal conexão com o cerebelo é feita pelas projeções corticopontinas para os núcleos pontinos basilares que, por sua vez, se projetam para o cerebelo. Além disso, as áreas motoras corticais se projetam para a oliva inferior, outro núcleo pré-cerebelar importante, por vias dissinápticas que fazem sinapse no mesencéfalo. As regiões motoras corticais se projetam, diretamente, para o estriado e os gânglios da base. Por último, existem projeções importantes para o tálamo pelas quais o córtex regula a informação que recebe.

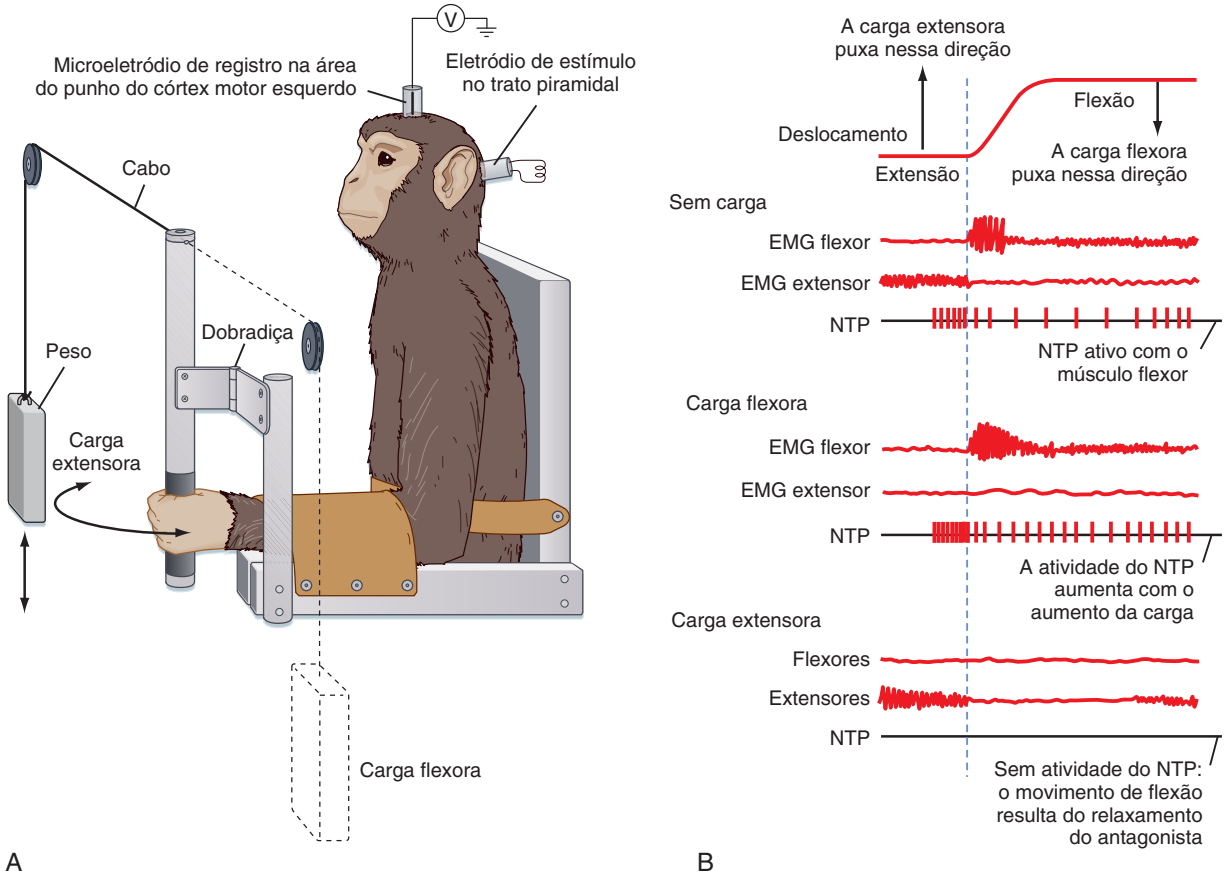
Atividade das Células do Córtex Motor

O papel de cada neurônio do córtex motor no controle dos movimentos tem sido investigado, exaustivamente, em macacos treinados. Nesses estudos, as descargas de neurônio do córtex motor primário são registradas

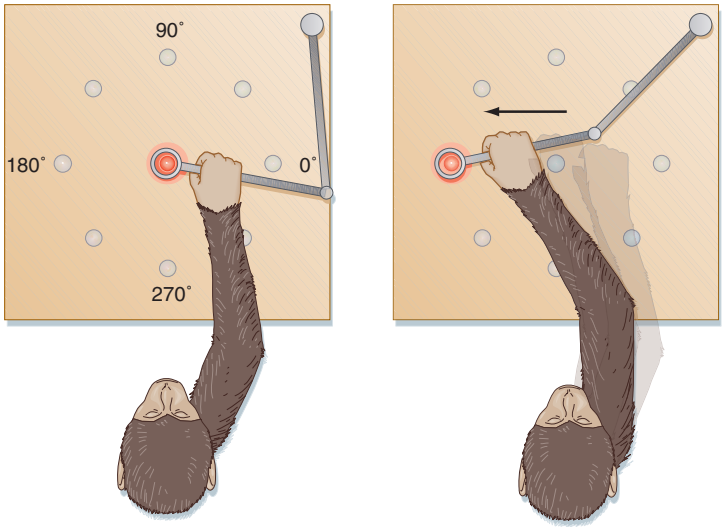
durante a execução de movimento simples, aprendido previamente, como a flexão do punho, em resposta à indicação sensorial (Fig. 9-17). Descobriu-se que os neurônios do córtex motor mudam sua frequência de disparo antes do início do movimento e o início dessa alteração se correlacionou com o tempo de reação (*i. e.*, o tempo entre a indicação sensorial e o início do movimento). Além disso, nessa tarefa, a variação do disparo dos neurônios do córtex motor geralmente se correlacionava com a força muscular contrátil que gerava o movimento e com a velocidade de variação da força, e não com a posição da articulação. Esses resultados sugerem que essas células participem nos estágios finais do planejamento e da execução dos movimentos, consistente com a visão hierárquica das áreas motoras corticais.

Entretanto, até mesmo nesses estudos iniciais a frequência de disparo de algumas células do córtex motor pareciam se relacionar com os estágios mais iniciais do planejamento. Além disso, mesmo quando o macaco tinha sido treinado para não realizar o movimento por um determinado período, após a indicação sensorial, a frequência de disparo dos neurônios do córtex motor se alterava apesar da ausência de movimento. Tal atividade "autorrelacionada" foi amplamente confirmada em relação a outras tarefas, sugerindo que a atividade do córtex motor deve estar envolvida nos estágios iniciais do planejamento em associação com a atividade de outras áreas motoras do cérebro. Esses resultados também sugeriram a possibilidade de que outros sistemas, provavelmente subcorticais, são necessários para gerar o sinal desencadeador para o início do movimento.

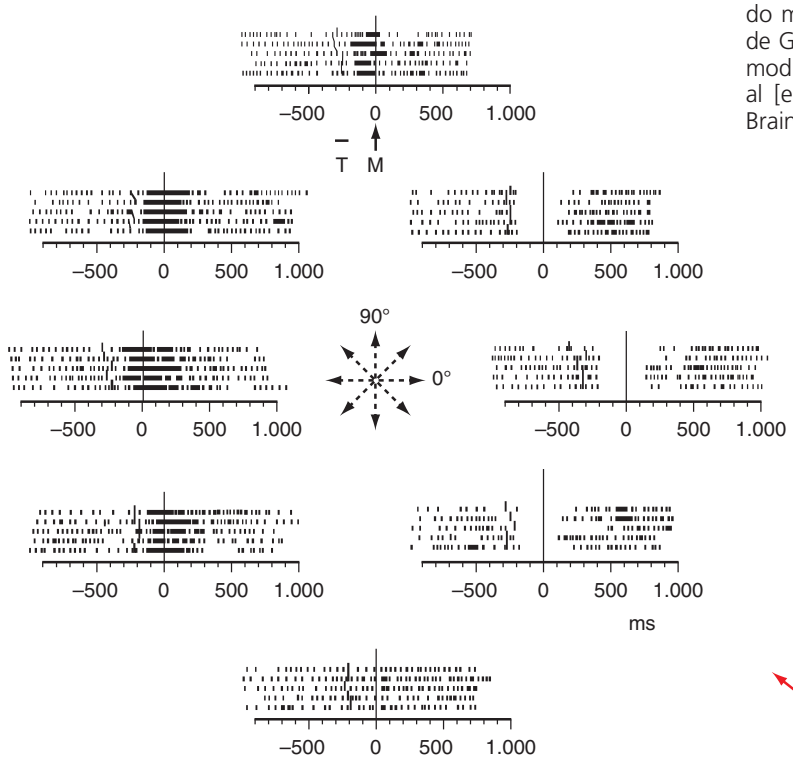
Estudos subsequentes usaram tarefas nas quais os animais foram treinados para mover um *manipulandum* (dispositivo com alça e pequeno círculo na extremidade) para captar alvos de luz na superfície à sua frente (FIg. 9-18, *A*). Esses estudos demonstraram que as células da região do braço, no córtex motor, apresentaram variações de sua frequência de disparo nos movimentos em diversas direções, tendo sido descritos como muito interrelacionados (Fig. 9-18, *B*). Ou seja, a célula que apresentou aumento máximo para o movimento em determinada direção, chamada sua direção preferencial, também apresentou aumentos menores, e, até mesmo, reduções, nos movimentos em outras direções (Fig. 9-18, *C*). Além disso, as direções preferenciais de diversas células estavam, uniformemente, distribuídas em todos os 360 graus de direção possíveis do movi-



● **Figura 9-17.** **A,** Disposição experimental para registrar a atividade de neurônio corticoespinal enquanto o macaco realiza movimentos do punho treinados previamente. **B,** O neurônio do trato piramidal (NTP) dispara antes do início do movimento ou atividade no EMG, quando os músculos flexores precisam gerar força (sem carga e com carga). Além disso, a frequência de disparo se correlaciona com o nível de força flexora necessária. Na presença de carga extensora, os flexores não precisam contrair para gerar o movimento e, portanto, não há atividade nesse NTP. O traçado superior mostra o movimento do punho, que é essencialmente idêntico nas três condições experimentais. Portanto, essa célula codifica a magnitude da força e a direção do movimento, mas não o deslocamento. Figura baseada no trabalho de Evarts e colaboradores.

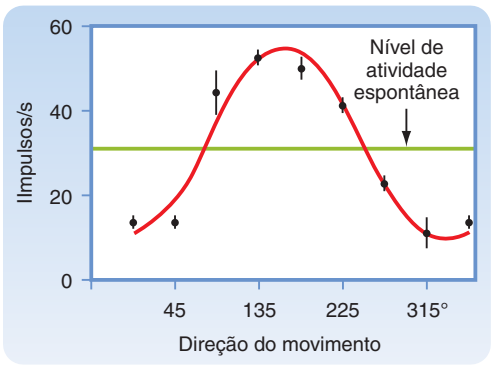


A

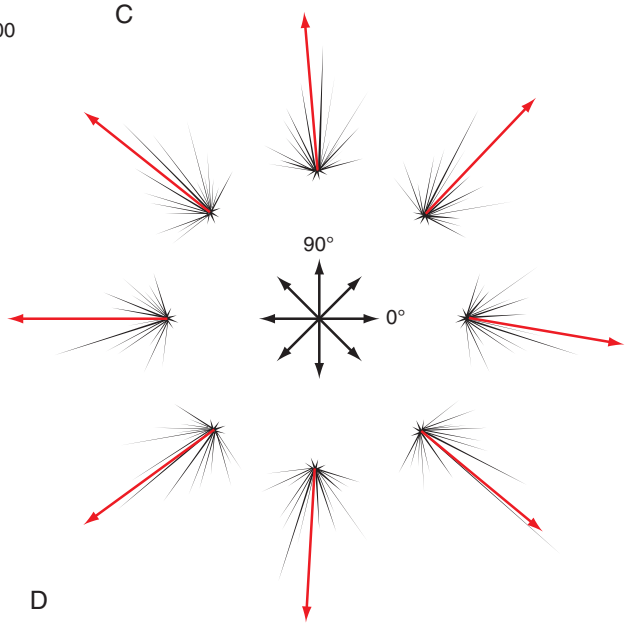


B

● **Figura 9-18. A,** Estudo experimental no qual o macaco segura o braço do aparelho e capta pontos de luz com sua extremidade distal. O macaco capta primeiro a luz central e, depois disso, qualquer outro alvo circundante que se ilumine. **B,** Diagrama *raster* mostrando a atividade de célula do córtex motor durante o movimento em oito direções diferentes. T indica o tempo em que cada luz se acende, enquanto M, localizado no centro de cada *raster*, indica quando o movimento se inicia. Cada marca em um *raster* representa um potencial de ação na célula do córtex motor e cada linha de marcações mostra a atividade da célula durante uma tentativa. **C,** A função cosseno foi ajustada no nível de disparo em função da direção do movimento. A barra horizontal indica a taxa média de disparo espontâneo na ausência de movimento. Note que para a maior parte das direções a atividade nos períodos que antecedem o movimento e durante ele, muda, significativamente, em relação aos parâmetros basais. **D,** Modelo vetorial da atividade de população de células do córtex motor. As linhas pretas representam os vetores celulares individuais. Quando todos os vetores de determinada direção de movimento são somados, o vetor populacional resultante (*vermelho*) aponta essencialmente na mesma direção do movimento que será realizado. (**B** e **C,** Modificadas de Georgopoulos AP et al: J Neurosci 2:1527, 1982; **D,** modificado de Georgopoulos AP et al. In Massion J et al [eds]: Neuronal coding of motor performance. Exp Brain Res Suppl 7:327, 1983.)



C



D

mento. Esses resultados indicam que determinada célula está, provavelmente, mais envolvida no movimento do braço, mas eles também levantaram a dúvida sobre como é possível fazer movimentos precisos com células muito relacionadas. Sugeriu-se que, apesar das variações em células isoladas não poderem prever ou especificar a direção do próximo movimento, a atividade total da população podia. Para testar essa ideia, foram utilizados modelos nos quais a atividade de cada célula é representada por um vetor (Fig. 9-18, *D*). A direção de cada vetor celular é determinada pela direção preferencial da célula e a magnitude do vetor para determinado movimento é proporcional à frequência de disparo da célula durante o período que precede o movimento. Os vetores de cada célula (Fig. 9-18, *D*, linhas pretas) de um grupo de centenas de células podem, então, ser vetorialmente somadas para se obter o vetor resultante ou populacional (Fig. 9-18, *D*, linhas vermelhas) que prevêem, corretamente, o movimento que será feito.

Uma das dificuldades de se avaliar a relação entre a frequência de disparo das células corticais e os diversos parâmetros dos movimentos, como a força, velocidade, deslocamento e localização do alvo, está no fato de que, normalmente, esses parâmetros estão interrelacionados. Portanto, as variações das tarefas descritas antes têm sido usadas para retirar a correlação entre esses diversos parâmetros (p. ex., usando-se pesos para variar a força necessária para fazer o movimento sem alterar o deslocamento, conforme mostra a Figura 9-17, *A*, ou fazendo a rotação do punho de forma que músculos diferentes sejam necessários para gerar a mesma trajetória no espaço externo). O resultado desses estudos mostrou que a atividade das células do córtex motor pode estar relacionada a cada um dos diversos estágios do planejamento motor. Além disso, a atividade em uma só célula pode, inicialmente, se correlacionar com determinado parâmetro e, depois, mudar conforme o início do movimento ficar mais próximo.

Atividade em Outras Áreas Motoras Corticais

A atividade nas áreas pré-motora e motora suplementar, em muitos aspectos, é semelhante à atividade do córtex motor primário. As células nessas áreas apresentam atividade relacionada com os movimentos que serão realizados e a atividade se correlaciona com os parâmetros do movimento, como deslocamento, força e localização do alvo, bem como ocorre com a atividade do córtex motor primário, o que é consistente com a visão de rede de distribuição das áreas motoras corticais. Entretanto, também parece haver algumas diferenças reais entre as áreas, apesar dessas diferenças, provavelmente, serem mais quantitativas do que qualitativas. Por exemplo, maior percentagem de células nas áreas pré-motoras e motora suplementar apresenta atividade relacionada com os estágios iniciais do planejamento motor do que as células do córtex motor primário. Além disso, as áreas motoras primária e motora suplementar podem ser distinguidas pelo maior envolvimento que a área pré-motora parece ter em movimentos feitos em resposta a indicações externas (como a tarefa apresentada na Fig. 9-18) e o maior envolvimento da área motora suplementar nos movimentos feitos em resposta a indicações internas (*i. e.*, autoiniciados). Estudo recente revelou também que cada uma dessas áreas é funcionalmente heterogênea e pode, portanto, ser subdividida; entretanto, esses detalhes estão além do objetivo deste livro.

CONTROLE MOTOR PELO CEREBELO

Revisão do Papel do Cerebelo no Controle Motor

Há mais de 100 anos, os cientistas demonstraram que lesões no cerebelo causavam déficits de coordenação motora. Ou seja, o dano ou a perda do cerebelo não causa paralisia, perda de sensações ou incapacidade de entender a natureza de uma tarefa, mas causa incapacidade para realizar os movimentos adequadamente. Mesmo assim, tem sido difícil definir a função ou funções exatas do cerebelo na geração dos movimentos, apesar de, paradoxalmente, ser a região do SNC cuja organização anatômica e fisiológica, enganosamente simples, é a mais conhecida. Sugeriu-se que o cerebelo desempenhe papel importante no aprendizado e na execução dos movimentos voluntários e de alguns movimentos reflexos. Entretanto, as hipóteses sobre essas funções enfrentam grandes desafios, que impedem sua aceitação. Aqui, apresentamos os efeitos comportamentais de lesões cerebelares, seguidas por descrição sobre sua conectividade, tanto intrínseca quanto com o restante do SNC e, finalmente, descrevemos sua atividade.

Consequências Comportamentais da Lesão Cerebelar

Lesões do cerebelo alteram a função motora no lado ipsilateral do corpo. Isso reflete o duplo cruzamento da maioria das fibras relacionadas com o cerebelo em sua jornada até os neurônios motores. Tipicamente, o primeiro cruzamento ocorre na via cerebelar eferente, enquanto o segundo cruzamento ocorre nas vias motoras descendentes. Por exemplo, o cerebelo se projeta para o córtex motor contralateral, por meio do tálamo, e a via corticoespinal tem seu cruzamento na porção inferior do bulbo.

Os déficits motores específicos, resultantes das lesões cerebelares, dependem do componente do cerebelo mais afetado. Se o lobo floculonodular é lesado, os distúrbios motores são semelhantes aos produzidos por lesão do aparato vestibular; esses distúrbios incluem dificuldade no equilíbrio e na marcha e, frequentemente, nistagmo. Se o vérmis for afetado, os distúrbios motores afetam o tronco e, se a região ou hemisfério intermediário for afetado, os distúrbios motores afetam os membros. A parte dos membros afetada depende do local do dano: lesões hemisféricas afetam mais os músculos distais do que as lesões paravermais.

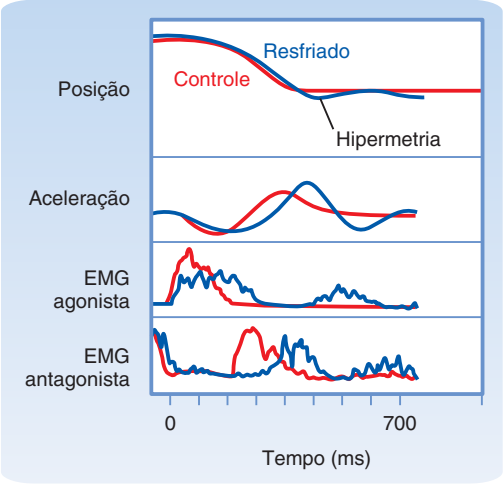
Os tipos de disfunções motoras da doença cerebelar incluem distúrbios da coordenação, do equilíbrio e do tônus muscular. A falta de coordenação é chamada **ataxia** e, geralmente, se expressa como **dismetria,** condição na qual erros na direção e força do movimento evitam que o membro se mova suavemente até a posição desejada. A ataxia também pode se expressar como **disdiadococinesia,** dificuldade em realizar movimentos rápidos e repetitivos de supinação e pronação do braço. Quando se tenta fazer movimentos mais complicados, ocorre a **decomposição do movimento,** na qual o

movimento é feito em série de etapas discretas e não como sequência fluida. O **tremor de intenção** aparece quando se pede ao indivíduo que toque um alvo qualquer; a mão afetada (ou pé) desenvolve tremor que aumenta de amplitude à medida que se aproxima do alvo. Quando o equilíbrio é afetado, o indivíduo tende a cair para o lado afetado e pode apresentar base alargada ao caminhar. A fala pode ser lenta e enrolada, defeito chamado de **fala escandida.** O tônus muscular pode estar reduzido **(hipotonia);** o tônus reduzido pode estar associado ao **reflexo patelar pendular.** Isso pode ser demonstrado produzindo-se um reflexo de estiramento fásico do músculo quadríceps pela percussão do tendão patelar. A perna continua a balançar para a frente e para trás, devido à hipotonia, em contraste com a oscilação reduzida que ocorre na pessoa normal.

Esses distúrbios refletem, em parte, anormalidades no momento em que as contrações musculares ocorrem. Normalmente, os movimentos dos membros envolvem descargas EMGs precisamente cronometradas nos músculos agonistas e antagonistas. Normalmente, ocorre descarga agonista inicial seguida de descarga antagonista e, por fim, a segunda descarga agonista. Nas lesões cerebelares, o momento relativo em que essas descargas ocorrem é anormal (Fig. 9-19).

Organização Cerebelar

O cerebelo ("pequeno cérebro") está localizado na fossa posterior do crânio, logo abaixo do lobo occipital, e conectado ao tronco cerebral por meio de três pedúnculos cerebelares (superior, médio e inferior). Na superfície externa, apenas o córtex é visível. A substância branca do cerebelo está abaixo do córtex e no seu interior estão os quatro núcleos cerebelares: no sentido medial para lateral, os núcleos fastigio, globoso, emboliforme e denteado. Os dois núcleos médios, geralmente, são agrupados e chamados de núcleo interposto. A maioria das fibras cerebelares aferentes para o córtex e os núcleos entra no cerebelo pelos pedúnculos inferior e médio, enquanto as fibras eferentes, originárias dos núcleos cerebelares, saem pelo pedúnculo superior.



● **Figura 9-19.** Alterações na atividade do cerebelo alteram o tempo das respostas EMG durante os movimentos. Os núcleos cerebelares foram resfriados para bloquear sua função temporariamente enquanto os macacos faziam movimentos envolvendo seus cotovelos. A perda da atividade cerebelar altera a conexão temporal entre as descargas EMG agonistas e antagonistas. Isso causa aceleração anormal do membro e trajetória que o faz ultrapassar a posição do alvo (hipermetria). (Dados de Flament D, Hore J: J Neurophysiol 55:1221, 1986.)

O córtex cerebelar é subdividido em três lobos dispostos na direção rostrocaudal: o **lobo anterior,** o **lobo posterior** e o **lobo floculonodular** (Fig. 9-20, *A*). Os lobos cerebelares são separados por duas fissuras principais, a **fissura primária** e a **fissura posterolateral,** e cada lobo é formado por um ou mais **lóbulos.** Cada lóbulo do córtex cerebral é composto por série de dobras transversais chamadas **fólios.**

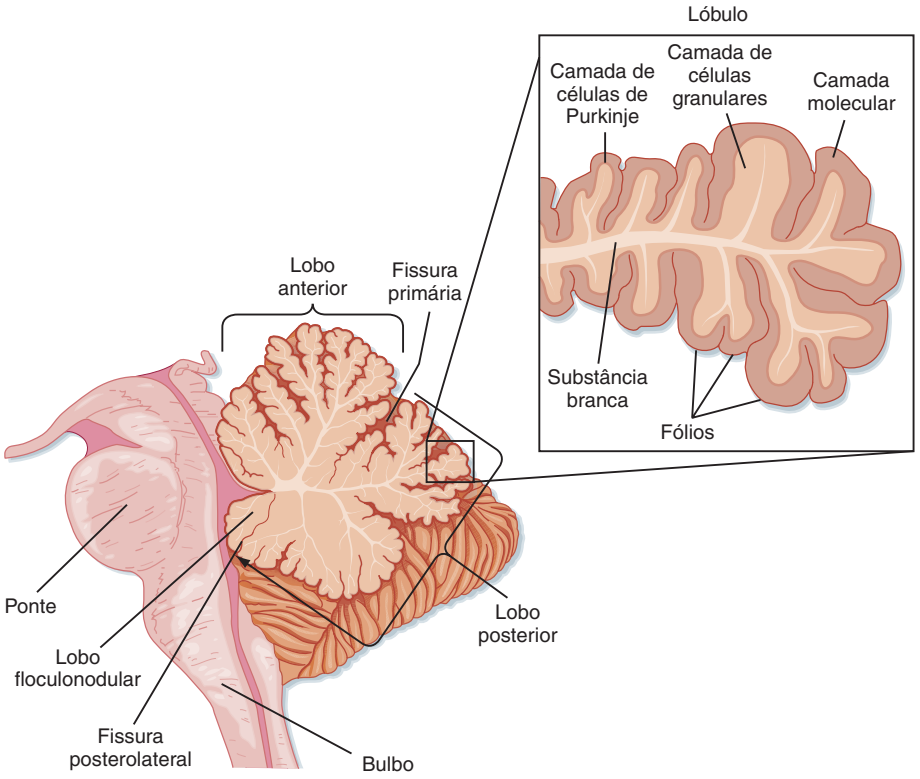
O córtex cerebelar também está dividido em compartimentos longitudinais (Fig. 9-20, *B* e *C*). Inicialmente, o córtex cerebelar era dividido em três compartimentos: o vérmis, que ocupa a linha média; o paravérmis, adjacente a cada lado do vérmis, e os hemisférios laterais. Essas regiões, agora, foram subdivididas em muitos outros compartimentos com base na disposição **mieloarquitetônica** (padrões de feixes axônicos na substância branca) e os padrões de expressão de moléculas específicas, como a aldolase C. Apesar de o significado funcional desses compartimentos não ser bem conhecido, a topografia das fibras cerebelares aferentes, especificamente o sistema olivocerebelar, apresenta alinhamento preciso com eles e as propriedades dos campos receptivos das células de Purkinje cerebelares também apresentam tendência para seguir essa organização.

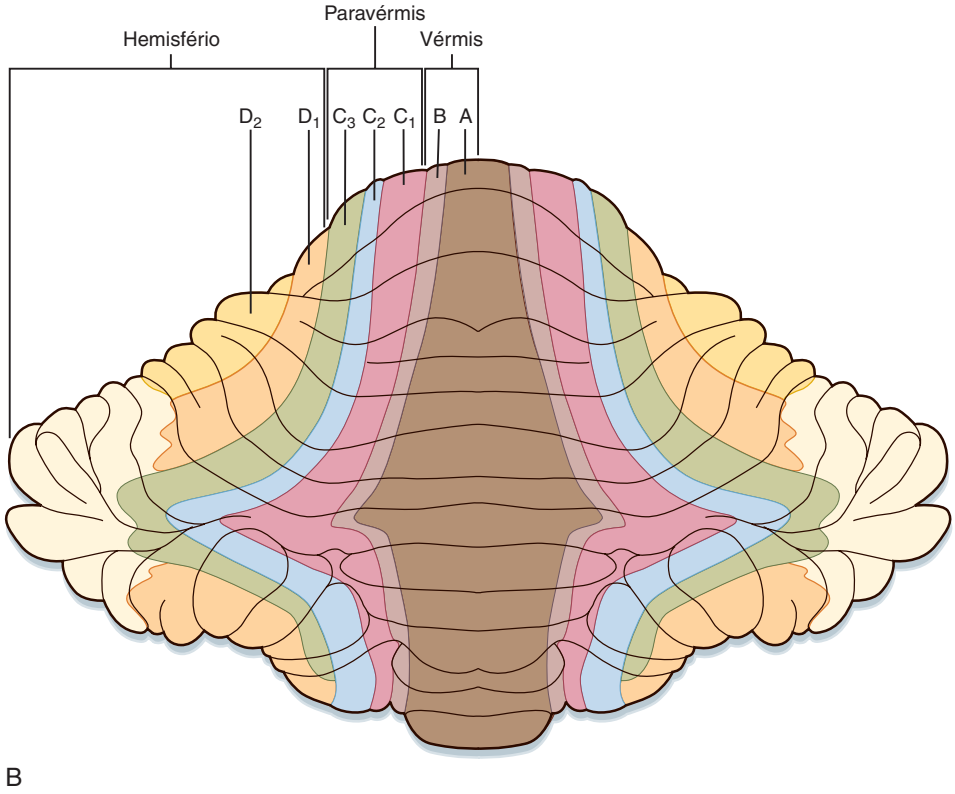
Córtex Cerebelar

Sistemas Aferentes

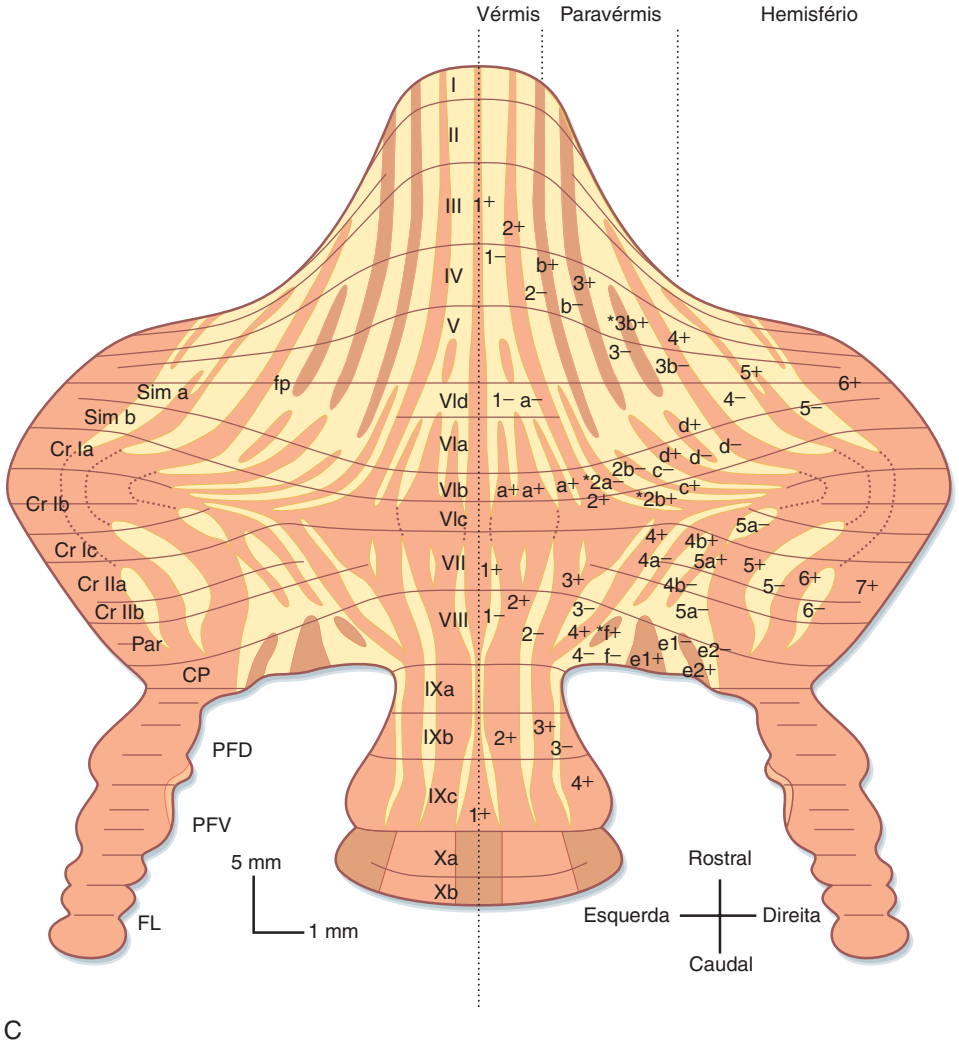
Existem dois sistemas cerebelares aferentes principais: fibras musgosas e fibras trepadeiras. As fibras musgosas devem seu nome à sua aparência distinta no córtex cerebelar: ao cruzar a camada granulosa, uma fibra musgosa ocasionalmente apresenta brotamentos com ramos curtos e tortuosos. Essas estruturas são chamadas de rosetas e representam pontos de contato sináptico entre essas fibras e os neurônios da camada granulosa. As fibras musgosas se originam de diversas fontes, incluindo a medula (as vias espinocerebelares), núcleos da coluna dorsal, núcleo do trigêmeo, núcleos da formação reticular, fibras vestibulares aferentes primárias, núcleos vestibulares, núcleos cerebelares e núcleos basais da ponte. Os detalhes a respeito dos padrões de projeção das fibras musgosas estão além do escopo deste capítulo; entretanto, diversos pontos devem ser mencionados:

1. As fibras musgosas são excitatórias.
2. Elas transferem informações exteroceptivas e proprioceptivas do corpo e da cabeça, formando, pelo menos, dois mapas somatotópicos do corpo no córtex cerebelar. Entretanto, de modo semelhante ao que já foi descrito para o córtex motor, esses mapas são fragmentados, pois regiões corporais contíguas não são necessariamente representadas em áreas contíguas do córtex cerebelar; pelo contrário, esses mapas são mosaicos complicados.
3. As fibras musgosas, que transportam informações relacionadas ao sistema vestibular, estão restritas ao lobo floculonodular e regiões do vérmis. Devido a isso, às vezes o lobo floculonodular e regiões do vérmis são chamadas de vestíbulo-cerebelo. Entretanto, essas mesmas regiões também recebem fibras mus-





● **Figura 9-20.** Divisões anatômicas do cerebelo. **A,** Vista sagital média mostrando as dobras do córtex formando lobos, lóbulos e fólios. **B,** Visão esquemática do córtex cerebelar de gato desdobrado ilustrando o esquema anterior da subdivisão do córtex cerebelar em três (vérmis, paravérmis e hemisfério) e, depois, em sete zonas longitudinais.



C

● Figura 9-20, cont. **C,** Esquema do cerebelo de rato desdobrado, mostrando sua subdivisão em mais de 20 compartimentos com base na coloração para marcadores moleculares; nesse caso, a zebrina II (aldolase C). As letras e números da metade direita do cerebelo indicam o número do compartimento de zebrina. Números romanos no centro indicam os lóbulos cerebelares. Os nomes no hemisfério esquerdo indicam os nomes dos lóbulos. CP, cúpula piramidal; Cr, cruz; FL, flóculo; fp, fissura primária; Par, paramediano; PFD, paraflóculo dorsal; PFV, paraflóculo ventral; Sim, simples. (**B**, modificado de Voogd J. In Neurobiology of Cerebellar Evolution and Development. Chicago, American Medical Association, 1969; **C,** cortesia do Dr. Izumi Sugihara.)

gosas que transportam variedade de informações (p. ex., visual, cervical, oculomotora) e, portanto, sua função não é exclusivamente vestibular.

4. A maior fonte de fibras musgosas encontra-se nos núcleos basais da ponte, que transferem informações de diversas áreas de todo o córtex cerebral.
5. As fibras musgosas entram no cerebelo pelos três pedúnculos cerebelares e dão origem a ramos colaterais para os núcleos cerebelares antes de se dirigirem ao córtex. Resumindo, por meio do sistema de fibras musgosas, o cerebelo recebe grande variedade de informações sensoriais, bem como atividade motora descendente.

Em contraste com as diversas origens das fibras musgosas, as fibras trepadeiras se originam de núcleo único: a oliva inferior, localizada na porção rostral do bulbo, imediatamente dorsal e lateral às pirâmides. Os neurônios olivares são, em sua quase totalidade, células de projeção, cujos axônios deixam o núcleo sem dar origem a ramos colaterais e cruzam o tronco cerebral para entrar no cerebelo, primariamente, pelo pedúnculo cerebelar inferior. Assim como as fibras musgosas, os axônios olivocerebelares são excitatórios e mandam ramos colaterais para os núcleos cereberalares, conforme ascendem para o córtex, através da substância branca cerebelar. No córtex cerebelar, os axônios olivocerebelares fazem sinapse com células em cesta, estelares e de Golgi, mas elas formam arranjo sináptico especial com as células de Purkinje. Cada célula de Purkinje recebe informações de uma só fibra trepadeira que "trepa" por seus dendritos proximais e faz centenas de sinapses excitatórias. Portanto, a porção terminal do axônio olivocerebelar é chamada de fibra trepadeira. Por outro lado, cada axônio olivar se divide para formar 10 a 15 fibras trepadeiras.

A oliva inferior é região distinta do cérebro por diversas razões. Como notado antes, virtualmente, todos os seus neurônios são células de projeção e, assim, existe quantidade ínfima de interações sinápticas químicas entre as células. Ao contrário, os neurônios olivares estão interligados eletricamente por junções comunicantes. De fato, a oliva tem a maior densidade de junções comunicantes do SNC. Isso permite que os neurônios olivares apresentem atividade sincronizada que é transmitida ao cerebelo. As fibras aferentes, para a oliva, podem ser divididas em duas classes principais, impulsos excitatórios, originados em diversas regiões do SNC, e impulsos GABAérgicos inibidores, provenientes dos núcleos cerebelares e de alguns núcleos do tronco encefálico. Apesar de essas células aferentes serem ca-

pazes de modular a frequência de disparo dos neurônios olivares (como geralmente ocorre na maioria das regiões cerebrais), a condutância da membrana desses neurônios limita essa modulação para a faixa de alguns *hertz*, permitindo que sejam osciladores intrínsecos em potencial. Ao invés de apenas modular a frequência de disparo, a atividade olivar aferente modifica a eficácia da ligação elétrica entre os neurônios olivares, mudando os padrões de atividade sincrônica, enviada ao cerebelo. A atividade aferente também pode modular a expressão do potencial oscilatório dos neurônios olivares. Portanto, parece que a oliva inferior é organizada para gerar padrões de atividade sincrônica, no córtex cerebelar. O significado funcional desses padrões permanece sendo motivo de controvérsia. De acordo com uma hipótese, eles fornecem sinal de controle para sincronizar os comandos motores, para diversas combinações de músculos.

Elementos Celulares e Fibras Eferentes do Córtex

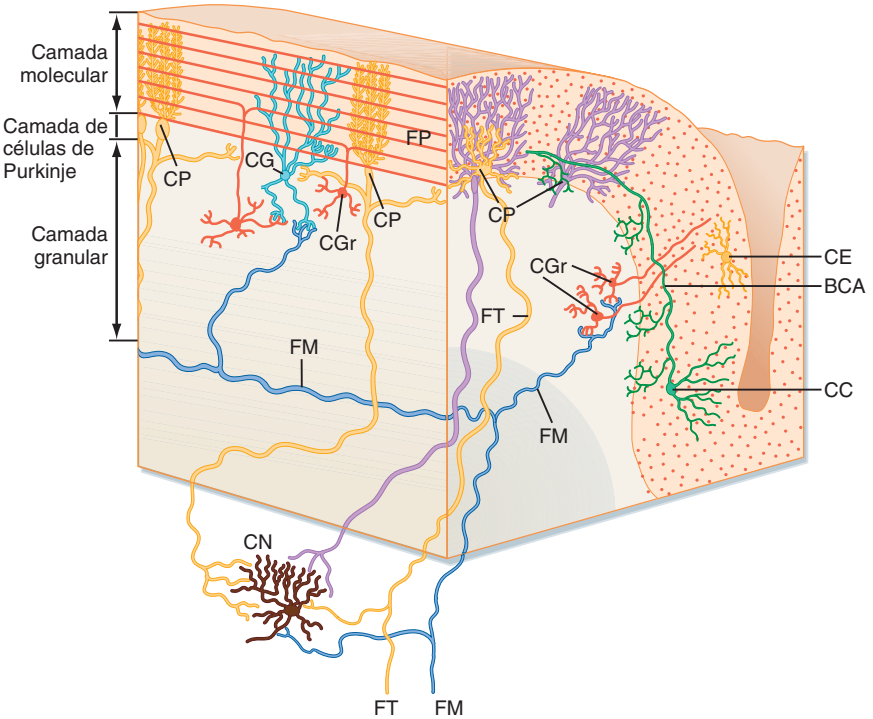
A despeito de sua enorme expansão, durante a evolução dos vertebrados, a organização anatômica básica do córtex cerebelar permaneceu praticamente imutável. Seu circuito também está entre os mais regulares e estereotipados de qualquer região do cérebro. O córtex cerebelar contém oito tipos diferentes de neurônios: células de Purkinje, células de Golgi, células granulares, células de Lugaro, células em cesta, células estelares, células ciliadas unipolares e células em candelabro. Essas células são encontradas em todas as regiões do córtex cerebelar, com exceção das células ciliadas unipolares, limitadas às áreas cerebelares que recebem informações vestibulares (*i. e.*, o lobo floculonodular). Esses oito tipos de células estão distribuídos nas três camadas do córtex cerebelar dos vertebrados superiores. A camada externa ou superficial é a **camada molecular. Células estelares** e **em cesta** encontram-se nessa camada. A **camada de células granulares** é a camada mais profunda; ela tem a maior densidade celular do sistema nervoso e contém células granulares, **células de Golgi** e **células unipolares em escova.** A **camada de células de Purkinje,** formada pelo soma das células de Purkinje dispostos em camada unicelular, separa as camadas molecular e de células granulares. As **células em candelabro** também estão localizadas nessa camada. As **células de Lugaro** são mais profundas, estando na borda superior da camada de células granulosas.

O único eferente do córtex é o axônio da célula de Purkinje, que também tem ramos colaterais locais, é GABAérgico e inibitório. Portanto, os sete tipos celulares remanescentes são interneurônios locais. Dentre elas, as células estelares, em cesta, de Golgi e em candelabro também são neurônios GABAérgicos inibitórios, enquanto as células granulares e unipolares ciliadas são excitatórias.

Microcircuitos do Córtex

Os dendritos, axônios e padrões de conexões sinápticas da maioria dos neurônios do córtex cerebelar estão organizados em relação aos eixos transversal (curto) e longitudinal (longo) dos fólios (Fig. 9-21). No vérmis, onde os fólios estão em paralelo com o plano sagital, esses eixos encontram-se nos planos sagital e longitudinal, respectivamente. Nos hemisférios, onde os fólios apresentam diversos ângulos de orientação em relação ao plano sagital, essa correspondência é perdida e o eixo dos fólios locais serve como eixo de referência.

A árvore dendrítica das células de Purkinje é a maior que existe no SNC. Ela se estende da camada de células de Purkinje e atravessa a camada molecular até chegar à superfície do córtex cerebelar e por várias centenas de mícrons ao longo do eixo transversal dos fólios, mas apenas 30 a 40 μm na direção longitudinal. Portanto, é



● **Figura 9-21.** Visão tridimensional do córtex cerebelar mostrando alguns de seus neurônios. A face de corte à esquerda foi feita ao longo do eixo longitudinal do fólio; a face de corte à direita forma ângulo reto com o eixo longitudinal. CC, célula em cesta; CE, célula estelar; CG, célula de Golgi; CGr, célula granular; CM, célula musgosa; CN, célula nuclear cerebelar; CP, célula de Purkinje; FM, fibra musgosa; FP, fibra paralela; FT, fibra trepadeira.

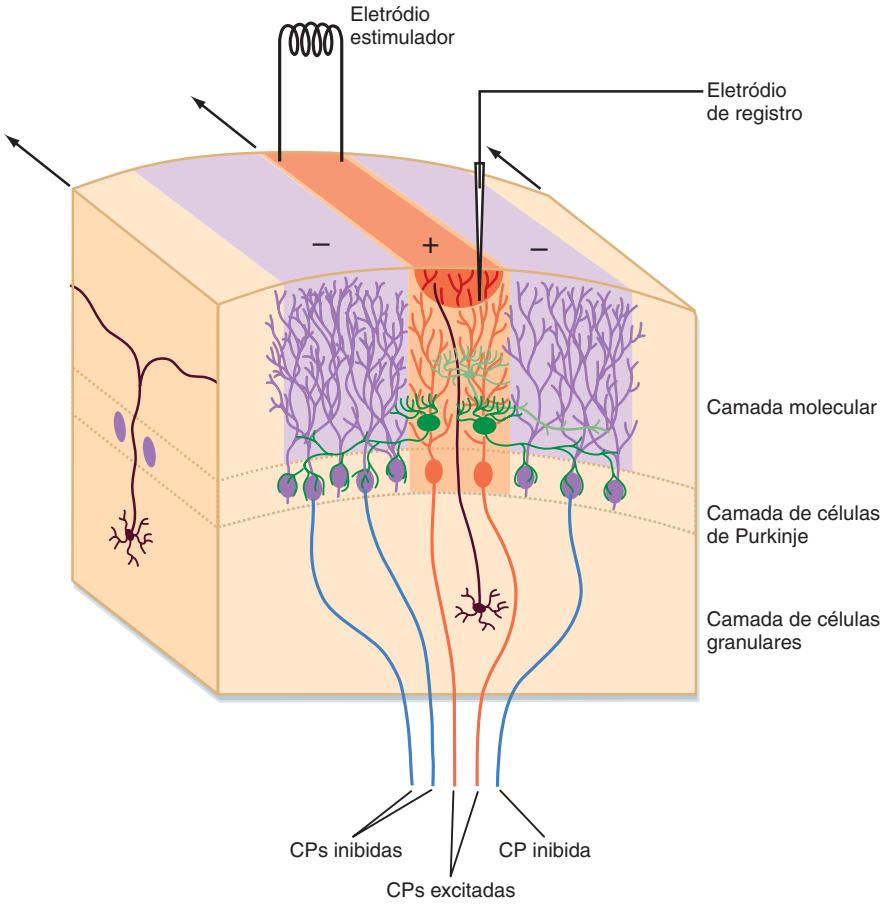
semelhante a uma panqueca paralela ao eixo transversal das folhas. Também pode-se imaginar o conjunto de árvores dendríticas de células de Purkinje como uma pilha de panquecas que se estende ao longo do eixo longitudinal das folhas.

As árvores dendríticas dos interneurônios da camada molecular (células estelares e em cesto) apresentam orientação semelhante à da árvore dendrítica das células de Purkinje, apesar de serem menos extensas. Os axônios das células estelares e em cesta atravessam os fólios e formam sinapses com as células de Purkinje; elas fazem sinapses com os dendritos dessas células. Além disso, as células em cesto fazem sinapse com o soma das células de Purkinje, formando estrutura semelhante à cesta, na base do soma, sendo essa a origem do nome das células em cesto.

As células granulares são neurônios pequenos com quatro ou cinco dendritos sem ramificações, cada um terminando em uma expansão semelhante a uma pata que faz sinapse com a roseta das fibras musgosas e com os terminais dos axônios das células de Golgi, em disposição complexa chamada glomérulo. Os axônios das células granulares ascendem através da camada de células de Purkinje até a camada molecular, onde se bifurcam e formam as fibras paralelas. Essas fibras têm trajeto paralelo à superfície cerebelar, ao longo do eixo longitudinal do fólio (perpendicular aos planos das árvores dendríticas das células de Purkinje, estelar e em cesto), formando sinapses excitatórias com os dendritos das células de Purkinje, de Golgi, estelar e em cesto.

O relacionamento ortogonal entre as fibras paralelas e as árvores dendríticas das células de Purkinje e interneurônios da camada molecular (células em cesto e estelar) tem consequências funcionais significativas. Essa disposição permite que ocorram convergência e divergência máximas. Uma só fibra paralela, que pode ter até 6 mm de comprimento, passa por mais de 100 árvores dendríticas de células de Purkinje (e também dendritos de interneurônios); entretanto, ela só tem a oportunidade de fazer uma ou duas sinapses com qualquer célula porque cruza o menor eixo da árvore dendrítica. Por outro lado, determinada célula de Purkinje recebe sinapses de cerca de 200.000 fibras paralelas. Portanto, um feixe de fibras paralelas pode ser excitado experimentalmente, o que excita uma linha de células de Purkinje e interneurônios que estão alinhados com esse feixe (Fig. 9-22). Além disso, como os axônios dos interneurônios têm trajeto perpendicular ao das fibras paralelas, esse feixe de excitação é margeado por inibição. Embora esse experimento eletrofisiológico clássico demonstre, claramente, a conectividade funcional do córtex cerebelar, a presença de tais feixes de excitação permanece controversa.

As células de Golgi são interneurônios inibidores presentes na camada de células granulares. A arquitetura de suas árvores axônica e dendrítica é exceção à organização ortogonal e planar do córtex, pois seus dendritos e axônios formam territórios cônicos. Pode-se imaginá-los como dois cones unidos pelos ápices, em que o soma está no ponto em que a ponta dos dois



● **Figura 9-22.** Conectividade funcional do córtex cerebelar. A geometria dos circuitos cerebelares corticais possibilita a determinação eletrofisiológica da conectividade funcional dos elementos. A figura mostra o paradigma clássico no qual a estimulação do córtex cerebelar ativa um feixe de fibras paralelas (*vermelho escuro*). O registro das células estelares e em cesto (*células verdes*) e células de Purkinje (*células de cor preta e cinza*) alinhadas com esse feixe mostra que elas são excitadas pelas fibras paralelas. Em contraste, as células de Purkinje, localizadas rostral ou caudalmente ao feixe, só recebem impulsos inibidores (*áreas azuis*) resultantes do relacionamento espacial perpendicular das fibras paralelas e os axônios das células estelares e em cesto.

cones se encontram. A árvore dendrítica forma o cone superior, que geralmente se estende até a camada molecular, e o axônio forma o cone inferior. As células de Golgi são excitadas pelas fibras musgosas e trepadeiras e pelos axônios das células granulares (fibras paralelas) e são inibidas pelos ramos colaterais dos axônios das células em cesto, estelares e de Purkinje. Por sua vez, elas inibem as células granulares. Portanto, elas participam das alças inibidoras de *feedback* (quando excitadas pelas fibras paralelas) e *feedforward* (quando excitadas pelas fibras musgosas) que controlam a atividade na via fibra musgosa-fibra paralela para a célula de Purkinje.

As células de Lugaro têm soma fusiforme da qual emergem dois dendritos sem ramificações, um para cada lado, que percorrem o eixo transversal da folha por várias centenas de mícrons, geralmente logo abaixo da camada de células de Purkinje. Os ramos colaterais dos axônios das células de Purkinje fornecem os principais impulsos para esses neurônios, enquanto os axônios das células granulares fornecem a menor parte dos impulsos. Os axônios terminam, sem sua maioria, nas células em cesto, estelares e, possivelmente, de Purkinje da camada molecular. Portanto, parece que essas células são expostas à atividade das células de Purkinje e fornecem sinais de *feedback* positivo (inibem os interneurônios que inibem as células de Purkinje) e *feedback* negativo (inibindo, diretamente, a célula de Purkinje).

As células unipolares em escova têm dendrito único que termina como conjunto coeso de vários ramos, semelhante a uma escova. Essas células recebem impulsos excitatórios das fibras musgosas e inibidores das células de Golgi. Imagina-se que façam sinapse com as células granulares e de Golgi, o que as faria ligação de *feedforward* na via da fibra musgosa-fibra paralela.

As células em candelabro são células GABAérgicas localizadas na camada das células de Purkinje. Seus dendritos e axônios terminam na camada molecular, enquanto o padrão de arborização axônica lembra um candelabro.

Núcleos Cerebelares

Os núcleos cerebelares são os principais alvos do córtex cerebelar. Essa projeção apresenta organização topográfica, de forma que cada faixa longitudinal do córtex visa região específica dos núcleos cerebelares. O vérmis se projeta para os núcleos fastígio e vestibular, a região paravermal se projeta para o núcleo interposto e o hemisfério lateral se projeta para o núcleo denteado.

Por sua vez, os neurônios dos núcleos cerebelares produzem os impulsos do cerebelo para o resto do corpo (com a exceção primária das células de Purkinje, que se projetam para os núcleos vestibulares). Ao discutir os impulsos dos núcleos cerebelares, é útil agrupar as células dos núcleos em GABAérgicas e não GABAérgicas, porque as células GABAérgicas se projetam de volta para a oliva inferior e formam alça de *feedback* negativo para uma das fontes mais importantes de fibras aferentes do cerebelo. É importante mencionar que as células GABAérgicas se projetam para a parte específica da oliva inferior, da qual recebem informações e da qual sua faixa longitudinal do córtex recebe fibras trepadeiras. Portanto, o córtex cerebelar, núcleos cerebelares e oliva inferior estão funcionalmente organizados como série de alças fechadas. As células excitatórias, não GABAérgicas, dos núcleos se projetam para diversos alvos, da medula ao tálamo. Em geral, cada núcleo dá origem a projeções cruzadas ascendentes e descendentes que deixam o cerebelo pelo pedúnculo cerebelar superior. O núcleo fastígio também dá origem a muitas fibras não cruzadas, assim como uma segunda projeção cruzada, chamada feixe uncinado, ou em gancho, que sai pelo pedúnculo cerebelar inferior.

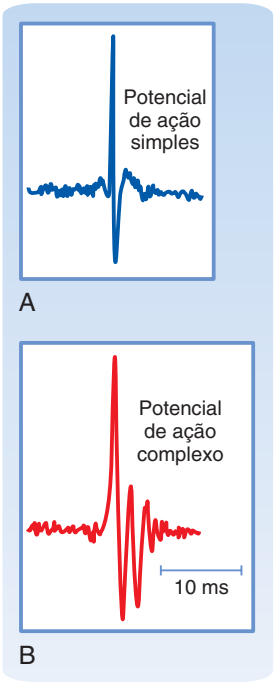
Apesar de existirem diferenças nos alvos específicos de cada núcleo, em geral, as projeções cerebelares ascendentes se dirigem a estruturas do mesencéfalo, como o núcleo rubro, colículo superior e o núcleo VL do tálamo, que se conecta com o córtex motor primário, ligando, assim, o cerebelo às áreas motoras do cérebro (as áreas motoras cerebrais também estão ligadas ao cerebelo por diversas vias, incluindo as de transferência na porção basilar da ponte e da oliva inferior). As fibras descendentes se direcionam, principalmente, para os núcleos basilares da ponte, da oliva inferior e diversos núcleos reticulares. Além disso, existe pequena via cerebeloespinal que se origina, especialmente, do núcleo fastígio. Finalmente, o núcleo fastígio tem projeções importantes para os núcleos vestibulares.

Atividade das Células de Purkinje no Córtex Cerebelar no Contexto da Coordenação Motora

As informações das fibras musgosas para o córtex cerebelar, por meio da excitação que causam nas células granulares, fazem com que as células de Purkinje disparem potenciais de ação isolados, chamados de disparos simples (Fig. 9-23). A frequência de disparo de potencial de ação único espontâneo geralmente varia de 20 a 50 Hz, mas pode apresentar ampla variação (de 0 a mais que 100 Hz), dependendo do balanço relativo entre a excitação dos impulsos, provenientes das fibras paralelas, e a inibição dos interneurônios do córtex cerebelar. Essa atividade reflete o estado do córtex cerebelar.

Em contraste, o disparo de fibra trepadeira causa salva de potenciais de ação de alta frequência, chamada de disparo complexo (Fig. 9-23), do tipo tudo ou nada, devido à excitação maciça dada pela fibra trepadeira isolada para a uma célula de Purkinje. Essa excitação é tão potente que existe, essencialmente, relação de um para um entre o disparo da fibra trepadeira e o disparo complexo. Portanto, os potencias de ação complexos sobrepujam o que está acontecendo no nível cortical e refletem o estado da oliva inferior. A frequência média de disparo de um potencial de ação complexo é de cerca de 1 Hz.

Como as fibras trepadeiras geram potenciais de ação complexos em frequência tão baixa, elas não alteram substancialmente as frequências médias de disparo das células de Purkinje e, consequentemente, considera-se que elas não tenham qualquer efeito direto na formação dos impulsos que deixam o córtex cerebelar e, portanto, não estão envolvidas no controle motor. Ao contrário, imagina-se que sua função seja a de alterar a capacidade de resposta das células de Purkinje para que acompanhem os impulsos das fibras. Em particular, em determinadas circunstâncias, potenciais de ação complexos produzem depressão prolongada na eficácia das sinapses das fibras paralelas, chamada de **LTD** (depressão a longo prazo). Esse fenômeno é o mecanismo proposto pelo qual as fibras trepadeiras atuam no aprendizado



● **Figura 9-23.** Respostas da célula de Purkinje a impulsos excitatórios registrados extracelularmente. **A,** As células granulares, por meio de seus axônios ascendentes e fibras paralelas, excitam as células de Purkinje e desencadeiam disparos simples. **B,** A atividade das fibras trepadeiras leva a salvas de alta frequência (≈500 Hz) de 2 a 4 potenciais de ação, chamados de disparos complexos, nas células de Purkinje.

motor. Essas hipóteses, tipicamente, explicitam que o sistema de fibras paralelas e, consequentemente, os potenciais de ação simples, estão envolvidos na geração do movimento continuado e, quando ocorre diferença entre o movimento pretendido e o movimento realizado, esse erro ativa a oliva inferior, resultando em potenciais de ação complexos que levam à LTD das sinapses ativas das fibras paralelas. Esse ajuste no peso sináptico mudará a descarga motora no futuro. Se essa alteração resultar em movimento corretamente executado, não ocorrerá ativação da oliva inferior e o programa motor não será alterado, mas se ainda houver algum erro, o sistema olivocerebelar desencadeia outros potenciais de ação complexos que causarão mais alterações na eficácia sináptica e assim por diante. Os principais desafios dessa visão incluem o fato de que o aprendizado motor pode ocorrer quando a LTD está quimicamente bloqueada e que o comportamento aprendido pode permanecer depois da remoção de áreas do cerebelo em que a memória é supostamente armazenada.

Visão alternativa é aquela em que o sistema olivocerebelar está diretamente envolvido no controle motor (note que isso não exclui participação no aprendizado motor) e, em particular, ajuda no controle temporal dos comandos motores. Essa visão decorre dos tipos de déficits motores observados em lesões cerebelares e utiliza as propriedades especiais da oliva inferior mencionadas acima, ou seja, de que ela pode gerar potenciais de ação sincrônicos, rítmicos e complexos em população de células de Purkinje. Esses potenciais complexos produziriam correntes inibidoras pós-sinápticas sincronizadas (PPSIs) nos neurônios dos núcleos cerebelares resultantes da convergência, presente no axônio da célula de Purkinje para a projeção nuclear. Devido às propriedades da membrana dos neurônios dos núcleos cerebelares, esses PPSIs poderiam ter efeito qualitativamente diferente no disparo das células dos núcleos do que teriam PPSIs causados por potenciais de ação simples mais numerosos, mas assincrônicos. Especificamente, eles poderiam desencadear salvas de rebote nas células nucleares, que seriam transmitidas a outros sistemas motores como sinal de controle. De fato, movimentos voluntários parecem ser compostos por uma série de acelerações periódicas que refletem um processo central de oscilação. Entretanto, ainda são necessárias mais evidências para determinar se o sistema olivocerebelar ajuda a determinar o tempo dos comandos motores.

CONTROLE MOTOR PELOS GÂNGLIOS DA BASE

Os gânglios da base são núcleos profundos do cérebro. Associados a outros núcleos do diencéfalo e do mesencéfalo, os gânglios da base diferem do cerebelo, por regularem a atividade motora. Ao contrário do cerebelo, os gânglios da base não recebem informações da medula, mas recebem informações diretamente do córtex cerebral. A principal ação dos gânglios da base se dá nas áreas motoras do córtex por meio do tálamo. Além disso, os gânglios da base contribuem para as funções afetivas e cognitivas. Lesões nos gânglios da base produzem movimentos e posturas anormais.

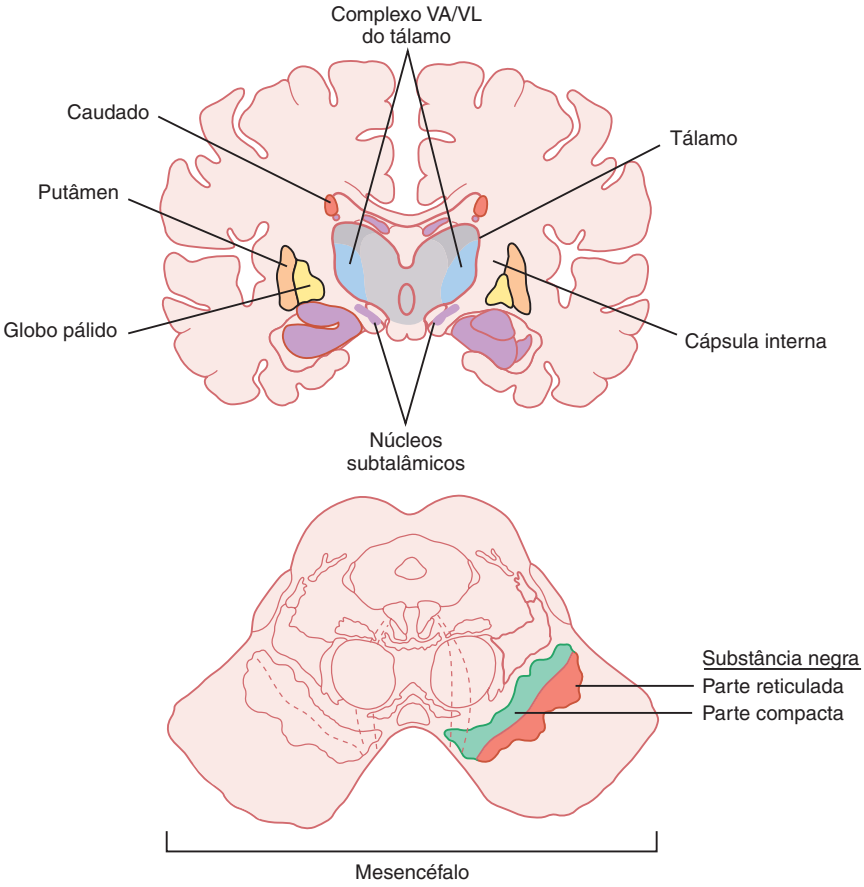
Organização dos Gânglios da Base e de seus Núcleos Relacionados

Os gânglios da base incluem o **caudado,** o **putâmen** e o **globo pálido** (Fig. 9-24). O termo **estriado,** derivado da aparência estriada desses núcleos, refere-se apenas ao núcleo caudado e putâmen. As estriações são produzidas pelos feixes de fibras formados pela parte anterior da cápsula interna quando ela separa o núcleo caudado do putâmen. O globo pálido tem duas partes, o **segmento externo** e o **segmento interno.** A combinação do putâmen com o globo pálido é, em geral, referida como **núcleo lentiforme.**

Diversos núcleos talâmicos estão associados com os gânglios da base. Eles incluem os **núcleos ventral anterior (VA)** e **ventral lateral (VL)** e diversos componentes do complexo intralaminar. Outros núcleos associados incluem o **núcleo subtalâmico,** no diencéfalo, e a **substância negra,** no mesencéfalo (Fig. 9-24). O nome da substância negra se deve ao seu conteúdo de melanina. Muitos neurônios na **parte compacta** desse núcleo contêm melanina, subproduto da síntese de dopamina. A outra subdivisão da substância negra é a **parte reticular.** Essa estrutura pode ser considerada como extensão do segmento interno do globo pálido, porque esses núcleos têm origem idêntica e conexões semelhantes.

Conexões e Operação dos Gânglios da Base

Os neurônios do estriado começam a disparar antes que ocorra o movimento. Essa sequência sugere que esses neurônios ajudam a selecionar o movimento que deve ser feito. A atividade no putâmen está relacionada



● **Figura 9-24.** Componentes dos gânglios da base e outras regiões cerebrais intimamente relacionadas a eles. Os principais componentes dos gânglios da base incluem o caudado, putâmen, globo pálido e a parte reticular da substância negra. A alça motora dos gânglios da base se conecta com as áreas motoras do córtex frontal, núcleos talâmicos VA e VL e o colículo superior. Impulsos da parte compacta da substância negra são críticos para o funcionamento normal dos gânglios da base.

à ocorrência de movimentos do corpo, enquanto a atividade no núcleo caudado está relacionada aos movimentos oculares,

Com exceção dos córtices visual e auditivo primários, a maioria das regiões do córtex cerebral se projeta, topograficamente, para o estriado. Componente importante dos impulsos corticais para o estriado se origina no córtex motor. A projeção corticoestriada se origina de neurônios na camada V do córtex. Parece que os neurônios usam glutamato como neurotransmissor excitatório. O estriado, então, influencia os neurônios dos núcleos talâmicos VA e VL por duas vias, direta e indireta (Fig. 9-25, *A*). Os neurônios talâmicos, por sua vez, excitam as áreas motoras do córtex cerebral.

Via Direta

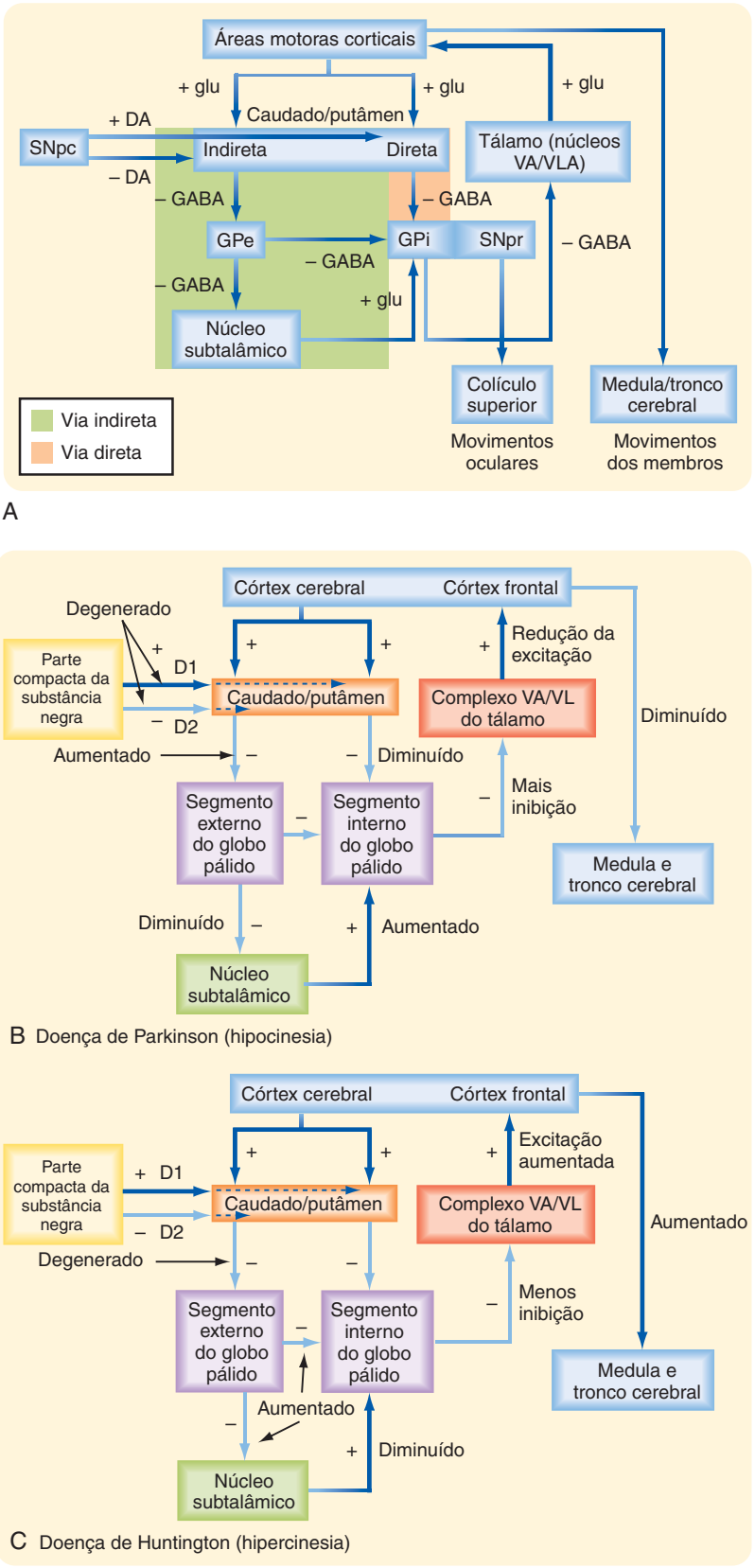
A acentuação da atividade motora é ação da via direta dos gânglios da base para as áreas motoras do córtex. Nessa via, o estriado se projeta para o segmento interno do globo pálido (e a parte reticulada da substância negra; Fig. 9-25, *A*). Essa projeção é inibitória e o GABA é o principal transmissor. O segmento interno do globo pálido se projeta para os núcleos talâmicos VA e VL. Essas conexões também usam o GABA e são inibidoras. Os núcleos VA e VL emitem conexões excitatórias para os córtices pré-frontal, pré-motor e suplementar. Essas informações para o córtex influenciam o planejamento motor e também afetam a descarga dos neurônios corticoespinais e corticobulbares.

A via direta parece funcionar da seguinte maneira. Neurônios do estriado apresentam pouca atividade basal, mas, durante os movimentos, são ativados pelos impulsos do córtex. Em contraste, os neurônios do segmento interno do pálido apresentam alto nível de atividade basal. Quando o estriado é ativado, suas projeções inibitórias para o globo pálido diminuem a atividade dos neurônios do pálido. Entretanto, esses neurônios do pálido são inibidores e, normalmente, produzem inibição tônica dos neurônios dos núcleos VA e VL do tálamo. Consequentemente, a ativação do estriado leva à **desinibição** dos neurônios dos núcleos VA e VL. Assim, a desinibição excita esses neurônios e, consequentemente, excita os neurônios-alvo nas áreas motoras do córtex cerebral. Como o córtex motor evoca movimentos pela ativação de neurônios motores α e γ na medula e no tronco cerebral, os gânglios da base podem regular os movimentos acentuando a atividade dos neurônios do córtex motor.

Via Indireta

A redução da atividade dos neurônios nas áreas motoras do córtex cerebral é o efeito da via indireta. Essa via envolve conexões inibitórias do estriado com os segmentos externos do globo pálido que, por sua vez, manda projeção inibidora para o núcleo subtalâmico e o segmento interno do globo pálido. O núcleo subtalâmico envia projeção excitatória de volta para o segmento interno do globo pálido (Fig. 9-25, *A*).

Nessa via, os neurônios do segmento externo do globo pálido são inibidos pelo GABA liberado pelos terminais estriados no globo pálido. O segmento externo desse gânglio, normalmente, libera GABA no núcleo subtalâmico e, portanto, inibe os neurônios subtalâmicos. Assim, a inibição do estriado sobre o segmento externo



● **Figura 9-25.** Conectividade funcional dos gânglios da base para o controle motor. **A,** Conexões entre diversos componentes dos gânglios da base e outras áreas motoras associadas. As descargas excitatórias corticais para o caudado e putâmen influenciam os impulsos do GPi e SNpr por vias direta e indireta. Note que as duas etapas inibidoras da via indireta significam que a atividade dessa via tem efeito oposto ao da via direta nos impulsos dos gânglios da base para o tálamo e para o colículo superior. A DA é neuromodulador que atua nos receptores D_1 e D_2 dos neurônios estriados que participam das vias direta e indireta, respectivamente. **B,** Variações no fluxo de atividade que ocorrem na doença de Parkinson, na qual ocorre degeneração da SNpc. **C,** Variações no fluxo da atividade na doença de Huntington, na qual o controle inibidor do GPe não atua. O símbolo de adição (+) indica compensação excitatória parcial que, por sua vez, leva à via inibitória (símbolo de menos [–]). DA, dopamina; glu, glutamato; GPe, GPi, segmentos externo e interno do globo pálido; SNpc, SNpr, parte compacta e parte reticular da substância negra; VA/VL, núcleo ventroanterior e ventrolateral do tálamo.

do globo pálido resulta na desinibição dos neurônios do núcleo subtalâmico. Os neurônios subtalâmicos, normalmente, estão ativos e excitam os neurônios do segmento interno do globo pálido ao liberar glutamato. Quando os neurônios do núcleo subtalâmico ficam mais ativos, devido à desinibição, eles liberam mais glutamato no segmento interno do globo pálido. Esse transmissor excita os neurônios do segmento interno e, consequentemente, ativa projeções inibidoras que afetam os núcleos talâmicos VA e VL. Consequentemente, a atividade dos neurônios talâmicos aumenta, assim como a atividade dos neurônios corticais que eles influenciam.

Assim, as vias direta e indireta têm ações opostas; aumento da atividade de qualquer uma delas pode levar à perda do balanceamento do controle motor. Essas perdas, típicas das doenças dos gânglios da base, podem alterar a saída de informações do córtex.

Ações dos Neurônios da Parte Compacta da Substância Negra e do Estriado

A dopamina é o neurotransmissor usado pelos neurônios da parte compacta da substância negra. Na via nigroestriada, a liberação de dopamina tem ação excitatória na via direta e ação inibidora na via indireta. Entretanto, esse é um tipo de efeito modulador. Ou seja, aparentemente, a dopamina está produzindo sua ação não pela geração de potenciais pós-sinápticos, mas alterando a resposta das células do estriado a outros transmissores. As diferentes ações das vias direta e indireta resultam de tipos diferentes de receptores de dopamina, expressos pelas projeções espinhosas das células do estriado que contribuem para essas vias. Os receptores D_1 são encontrados nas células do estriado que formam a via direta, projetando-se para o segmento interno do globo pálido, enquanto os receptores D_2 são encontrados nas células do estriado que participam da via indireta e se projetam para o segmento externo do globo pálido. A consequência da liberação de dopamina nos dois casos é a facilitação da atividade nas áreas motoras do córtex cerebral.

Subdivisão do Estriado em Estriossomos e Matriz

Com base nos neurotransmissores associados, o estriado foi subdividido em zonas chamadas **estriossomos** e **matriz.** As projeções corticais relacionadas ao controle motor terminam na matriz. O sistema límbico se projeta para os estriossomos. Considera-se que os estriossomos façam sinapse na parte compacta da substância negra e influenciem a via nigroestriada dopaminérgica.

Papel dos Gânglios da Base no Controle Motor

Os gânglios da base influenciam, principalmente, o córtex motor. Portanto, eles têm influência importante no sistema lateral das vias motoras. Essa influência é consistente com alguns distúrbios do movimento observados nas doenças dos gânglios da base. Entretanto, os gânglios da base também devem regular as vias motoras mediais porque as doenças dos gânglios da base também podem afetar a postura e o tônus dos músculos proximais.

Os déficits vistos nos diversos distúrbios dos gânglios da base incluem movimentos anormais **(discinesia),** aumento do tônus muscular **(rigidez em roda denteada)** e lentidão para iniciar os movimentos **(bradicinesia).** Movimentos anormais incluem tremor, **atetose, coreia, balismo** e **distonia.** O tremor das doenças dos gânglios da base é o movimento de "rolar uma pílula" que ocorre quando o membro está em repouso. A atetose consiste em movimentos lentos, com contorção das porções distais dos membros, enquanto a coreia é caracterizada por movimentos rápidos, súbitos, das extremidades e dos músculos faciais. O balismo está associado a movimentos violentos e súbitos dos membros (movimentos balísticos). Finalmente, o movimento distônico é movimento lento do tronco que distorce a posição do corpo.

A doença de Parkinson é um distúrbio comum, caracterizado por tremor, rigidez e bradicinesia. Ela é causada pela perda de neurônios da parte compacta da substância negra. Consequentemente, ocorre grande perda de dopamina do estriado. Também ocorre perda dos neurônios do lócus cerúleo e dos núcleos da rafe, bem como em outros núcleos monoaminérgicos. A perda de dopamina diminui a atividade da via direta e aumenta a atividade da via indireta (Fig. 9-25, *B*). O efeito resultante é aumento na atividade dos neurônios do segmento interno do globo pálido. Isso resulta em inibição mais intensa dos neurônios nos núcleos VA e VL e ativação menos pronunciada das áreas motoras corticais. A consequência é a lentidão dos movimentos (bradicinesia).

Antes da perda total dos neurônios dopaminérgicos, a administração de L-DOPA pode aliviar parcialmente o déficit motor da doença de Parkinson. A L-DOPA é precursor da dopamina e pode cruzar a barreira hematoencefálica. Atualmente, a possibilidade de se transplantar neurônios que sintetizem dopamina para o estriado está sendo explorada. No futuro, as pesquisas irão, indubitavelmente, se focalizar no potencial das células tronco embrionárias para o tratamento desse distúrbio.

A doença de Huntington é outro distúrbio dos gânglios da base que resulta de defeito genético que envolve um gene autossômico dominante. Esse defeito leva à perda dos neurônios GABAérgicos e colinérgicos do estriado (e, também, degeneração do córtex cerebral, resultando em demência). A perda da inibição do segmento externo do globo pálido, presumivelmente, leva à redução da atividade dos neurônios do núcleo subtalâmico (Fig. 9-25, *C*). Consequentemente, a excitação dos neurônios do segmento interno do globo pálido seria reduzida. Isso causa a desinibição dos neurônios nos núcleos VA e VL. O aumento resultante da atividade dos neurônios das áreas motoras do córtex cerebral pode ajudar a explicar os movimentos coreiformes da doença de Huntington. A rigidez da doença de Parkinson pode, em certo sentido, ser o oposto da coreia, porque o tratamento excessivo dos pacientes com doença de Parkinson com L-DOPA pode resultar em coreia.

O hemibalismo é causado por lesão no núcleo subtalâmico em um dos lados do cérebro. Nesse distúrbio, movimentos involuntários, violentos e pendulares dos membros podem ocorrer no lado do corpo contralateral à lesão. Como o núcleo subtalâmico excita os neurônios do segmento interno do globo pálido, lesão nesse núcleo reduziria a atividade desses neurônios. Assim, a inibição dos neurônios dos núcleos VA e VL do tálamo seria menor e a atividade dos neurônios do córtex motor seria aumentada.

Em todos esses distúrbios dos gânglios da base, a disfunção motora é contralateral ao componente afetado. Isso é compreensível porque os impulsos finais principais dos gânglios da base para o corpo são mediados pelo trato corticoespinal.

Diferenças entre as Alças Motoras dos Gânglios da Base e do Cerebelo

A organização das alças motoras que conectam os gânglios da base e o cerebelo com as regiões motoras do córtex cerebral diferem de diversos modos. Os gânglios da base recebem informações da maioria das áreas do córtex motor, enquanto os impulsos do córtex para o cerebelo são mais restritos. Os impulsos dos gânglios da base são mais disseminados e atingem o córtex pré-frontal, bem como as áreas pré-motoras. O circuito cerebelar influencia, apenas, os córtices pré-motor e motor. Finalmente, os gânglios da base não recebem informações somatossensoriais das vias ascendentes da medula e têm poucas conexões com o tronco cerebral. Em contraste, o cerebelo é o alvo de diversas vias somatossensoriais e é rico em conexões com os núcleos do tronco cerebral.

MOVIMENTOS OCULARES

Os movimentos oculares têm várias características que os distinguem de outros comportamentos motores. Quando são comparados com os movimentos que os membros, com suas diversas articulações e músculos, podem fazer, os movimentos oculares são relativamente simples. Por exemplo, cada olho é controlado por apenas três pares de músculos agonistas-antagonistas; os retos lateral e medial, os retos superior e inferior e os oblíquos superior e inferior. Esses músculos permitem a rotação dos olhos em torno de três eixos: horizontal, vertical e torcional (movimento em torno do eixo direcionado ao longo da linha de visão). Os retos medial e lateral controlam os movimentos em torno do eixo horizontal; os outros quatro músculos geram movimentos em torno dos eixos vertical e torcional. Outra característica simplificadora é a ausência de cargas externas a serem compensadas. Além disso, os movimentos dos olhos parecem ser separáveis em poucos tipos distintos, e cada tipo é controlado por seu próprio circuito especializado. Assim, os movimentos dos olhos oferecem diversas vantagens como sistema modelo para estudar o controle motor. Além do mais, os déficits nos movimentos oculares fornecem pistas clínicas importantes para o diagnóstico de problemas neurológicos. Primeiro, revemos os tipos de movimentos oculares e, depois, discutimos o circuito neural responsável pela sua geração.

Tipos de Movimentos Oculares

Reflexo Vestíbulo-ocular

O movimento ocular provavelmente desenvolveu-se, de início, para manter o olho parado, em contraste com os movimentos dos membros, cujo objetivo é gerar movimentos em relação ao mundo exterior. Isso porque a acuidade visual se degrada rapidamente quando existe movimento do olho em relação ao mundo exterior (*i. e.*, a cena visual desliza pela retina). A principal causa desse deslizamento é o movimento da cabeça. O reflexo vestíbulo-ocular (RVO) é um dos principais mecanismos pelos quais o movimento da cabeça é compensado para permitir que a cena visual estável seja mantida na retina.

Para manter a cena visual estável na retina, o RVO produz movimentos oculares iguais e opostos ao movimento da cabeça. Esse reflexo é iniciado pela estimulação dos receptores (células ciliadas) no sistema vestibular (Capítulo 8). Lembre-se de que os órgãos vestibulares são sensíveis à aceleração da cabeça e não às indicações visuais e, portanto, o RVO ocorre tanto em ambientes iluminados quanto no escuro. Funcionalmente, é o que se chama de sistema de alça aberta, pois gera informação (movimento ocular) em resposta a estímulo (aceleração da cabeça), mas seu comportamento imediato não é regulado pelo *feedback* sobre o sucesso ou não de suas informações. Entretanto, deve-se mencionar que, pelo menos em ambientes iluminados, qualquer falha do RVO em igualar os olhos à rotação da cabeça resultará no que é chamado de deslizamento retiniano (*i. e.*, deslizamento da imagem visual pela retina), e esse erro pode ser sinalizado para os circuitos do RVO por outras vias neuronais e, com o tempo, podem levar a ajustes da força do RVO para eliminar o erro. Essa adaptação do RVO é o principal modelo para se estudar a plasticidade do cérebro.

Conforme proposta acima, sinais de aceleração desencadeiam o RVO. Entretanto, os impulsos do RVO devem resultar em alteração da posição do olho na órbita. Portanto, o problema a ser resolvido pelo sistema nervoso é a tradução dos sinais de aceleração sentidos pelos órgãos vestibulares em sinais posicionais corretos para os olhos. Matematicamente, pode-se considerar esse problema como uma dupla integração. A primeira integração é feita pelo aparato receptor vestibular porque, apesar das células ciliadas responderem à aceleração da cabeça, os sinais, nas fibras vestibulares aferentes, são proporcionais à velocidade da cabeça (pelo menos para a maioria dos estímulos encontrados fisiologicamente). A segunda integração, da velocidade para a posição, ocorre no SNC em circuitos descritos adiante.

A cabeça pode se mover de seis maneiras diferentes, frequentemente chamadas de seis graus de liberdade: três de translação e três de rotação. Para compensar esses diversos tipos de movimentos, existem RVOs de translação e angulares, bem como subsistemas distintos, para lidar com movimentos em diversas direções (p. ex., rotação sobre o eixo vertical ou horizontal).

Reflexo Optocinético

O reflexo optocinético (ROC) é o segundo mecanismo pelo qual o sistema nervoso estabiliza a cena visual na retina e, geralmente, atua em conjunto com o RVO. Enquanto o RVO só é ativado pelo movimento da cabeça, o ROC é ativado por movimentos da cena visual, sejam eles causados por movimentos da própria cena ou por movimentos da cabeça. Ou seja, o estímulo sensorial para esse reflexo é o deslocamento da cena visual na retina, detectado por células ganglionares da retina sensíveis ao movimento. Um exemplo do primeiro é quando se está sentado em um trem e o trem no trilho adjacente começa a se mover; ocorre rotação dos olhos para manter a imagem do vagão adjacente estável. Isso, normalmente, causa a sensação de que você está se movendo (isso não é de surpreender, porque os circuitos do ROC utilizam os mesmos circuitos do sistema vestibular).

O ROC pode trabalhar em conjunto com o RVO para estabilizar a imagem visual, sendo particularmente importante para manter a imagem estável quando os movimentos da cabeça são lentos, pois o RVO não funciona muito bem nessas condições. Além disso, como mencionado acima, os circuitos do RVO atuam como a alça aberta e, portanto, não é possível corrigir erros ou calibrar seu desempenho (*i. e.*, detectar o descompasso entre a cabeça e a rotação dos olhos). O ROC permite correções e calibrações, ativando mecanismos para o ajuste da sensibilidade do RVO. Esses descompassos ocorrem à medida que a cabeça cresce, na infância, ou quando o indivíduo começa a usar óculos.

Movimentos Sacádicos

Nos animais, cujos olhos têm fóvea, a habilidade de mover os olhos em relação ao ambiente externo (*i. e.*, a cena visual principal), de forma que objetos importantes possam ser focalizados na fóvea e examinados, detalhadamente, por essa região da retina de alta resolução, é particularmente vantajosa. Dois tipos de movimentos oculares são responsáveis por essa capacidade: movimentos sacádicos e movimentos lentos de rastreio. Movimentos que colocam determinada região do mundo visual no campo da fóvea são chamados movimentos sacádicos. Por exemplo, para ler essa frase, você está fazendo uma série de movimentos sacádicos para colocar palavras sucessivas na fóvea para que sejam lidas. Entretanto, até mesmo animais sem fóvea apresentam movimentos sacádicos e, portanto, esses movimentos podem ser usados para examinar rapidamente o ambiente que os cerca.

Os movimentos sacádicos são extremamente rápidos. Nos seres humanos, a velocidade dos olhos durante os movimentos sacádicos pode chegar a 800 graus/s se comparados com movimentos de menos de 10 graus/s, gerados em resposta a estímulos RVO e ROC típicos (nos seres humanos, velocidades de até H”120 graus/s podem ser produzidas por estímulos ROC; entretanto, elas ainda são muito menores do que a velocidade máxima dos movimentos sacádicos). Esses movimentos podem ser voluntários ou reflexos. Além disso, apesar de, geralmente, serem feitos em resposta a alvos visuais, eles também podem ser feitos na direção de estímulos visuais ou outros estímulos sensoriais, em ambientes escuros ou na direção de alvos memorizados.

O interessante é que o processamento visual parece ser suprimido pouco antes e durante os movimentos sacádicos, especialmente na via visual magnocelular ligada ao movimento visual. Esse fenômeno é conhecido como supressão sacádica e pode atuar na prevenção da sensação de movimentos súbitos e rápidos do mundo visual que ocorreriam durante os movimentos sacádicos sem essa supressão. Os mecanismos responsáveis pela supressão sacádica não são bem conhecidos, mas nas áreas do córtex relacionadas com o processamento visual, a capacidade de resposta das células aos estímulos visuais está reduzida e alterada durante os movimentos sacádicos.

Movimentos Lentos de Rastreio

Depois que os movimentos sacádicos colocam um objeto em movimento na fóvea, o sistema de movimentos lentos de rastreio nos permite mantê-lo estável na fóvea a despeito de seu movimento contínuo. Essa capacidade parece ser limitada aos primatas e permite a observação prolongada contínua de um objeto em movimento. Note que, em alguns aspectos, o rastreio lento pode ser semelhante ao ROC e, de fato, pode não existir linha divisória absoluta porque, à medida que o tamanho do alvo aumenta, a distinção entre o alvo e o fundo da cena se perde; no entanto, para alvos pequenos em movimento, os movimentos de rastreio lento exigem a supressão do ROC. Pode-se ver o efeito dessa supressão ao se mover o dedo para a frente e para trás em frente a este texto e acompanhá-lo com seus olhos. Seu dedo estará focalizado, enquanto as letras serão inelegíveis conforme deslizam pela sua retina.

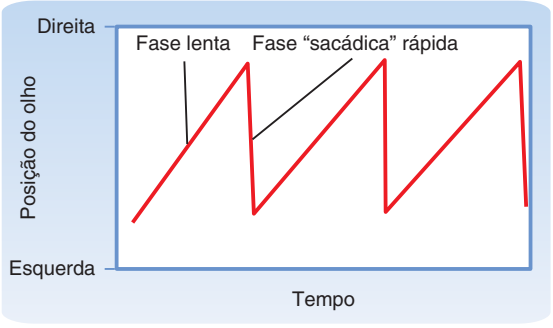
Nistagmo

Quando existe prolongamento do estímulo do RVO ou ao ROC (p. ex., se você ficar virando para uma direção), inicialmente esses reflexos farão a rotação contrária dos olhos na tentativa de manter a imagem estável na retina, como descrito acima. Entretanto, com o estímulo prolongado, os olhos alcançarão seu limite mecânico, não havendo possibilidade de compensação adicional, e a imagem começará a deslizar pela retina. Para evitar essa situação, ocorre rápido movimento sacádico dos olhos na direção oposta, reajustando a posição dos olhos para que comecem a ver de novo a cena visual. Assim, o ROC lento ou a rotação, em sentido contrário, induzida pelo RVO começará novamente. Essa alternância de movimentos lentos e rápidos em direções opostas se chama nistagmo e pode ser mostrada pela nistagmografia (Fig. 9-26). Assim, o nistagmo pode ser definido como movimentos oculares oscilatórios, ou rítmicos, em que há a fase rápida e a fase lenta. A denominação do nistagmo é feita de acordo com a direção da fase rápida.

Além de ser induzido, fisiologicamente, pelo RVO ou ROC, o nistagmo pode resultar de lesões dos circuitos vestibulares na periferia (p. ex., VIII nervo) ou central (p. ex., núcleos vestibulares), e pode ser sintoma diagnóstico útil.

Vergência

O movimento conjugado dos olhos é o movimento de ambos os olhos na mesma direção e em igual proporção. Tal coordenação permite que o alvo seja mantido nas duas fóveas durante os movimentos oculares e é necessária para manter a visão binocular sem que ocorra diplopia (visão dupla). Entretanto, quando os obje-



● **Figura 9-26.** Nistagmografia mostrando os movimentos oculares que ocorrem durante o nistagmo. O gráfico mostra um nistagmo esquerdo porque a fase rápida ocorre para a esquerda (para baixo no gráfico).

tos estão próximos (< 30 m), a manutenção do objeto nas duas fóveas requer movimento ocular que não é mais idêntico. Essa falta de conjugação ou vergência dos movimentos também é necessária para a fixação dos dois olhos em objetos que estão se aproximando ou se afastando. Durante os movimentos de convergência, ocorrem acomodação do cristalino para a visão próxima e constrição pupilar. Resumindo, os estímulos para movimentos de vergência são as imagens desfocadas e a diplopia.

Circuitos e Atividade Neural Responsáveis pelos Movimentos dos Olhos

Neurônios Motores dos Músculos Extraoculares

Três núcleos de nervos cranianos suprem os músculos extraoculares: oculomotor, troclear e abducente. Note que, ocasionalmente, nos referiremos a esses três núcleos, coletivamente, como núcleos oculomotores; contudo, o contexto deixará claro se nos referirmos a um núcleo específico ou aos três. Os neurônios motores para os músculos retos medial e inferior e oblíquo inferior ipsilaterais e reto superior contralateral encontram-se no núcleo oculomotor; os neurônios para o músculo oblíquo superior contralateral encontram-se no núcleo troclear e os que inervam o músculo reto lateral ipsilateral estão localizados no núcleo abducente. Esses neurônios motores formam as menores unidades motoras (proporção nervo-músculo de 1:10), o que é consistente com o controle muito fino necessário para os movimentos oculares precisos.

Ponto importante em relação aos neurônios motores que inervam os músculos extraoculares é que a maioria apresenta atividade espontânea quando o olho está na posição primária (olhando para a frente) e sua frequência de disparo se correlaciona com a posição e a velocidade do olho. Essa atividade espontânea permite que os pares de músculos antagonistas tenham atuação do tipo puxa-empurra que aumenta a capacidade de resposta do sistema. Ou seja, à medida que os neurônios motores que inervam um músculo são ativados, aumentando sua contração, os que inervam os músculos antagonistas são inibidos, levando a seu relaxamento.

Além dos neurônios motores, os núcleos abducentes possuem neurônios internucleares. Esses neurônios se projetam, pelo fascículo longitudinal medial, para os neurônios que inervam o músculo reto medial no núcleo oculomotor contralateral. Como veremos, essa projeção facilita a ação coordenada dos retos medial e lateral necessária para os movimentos conjugados, como ocorre no RVO.

Circuitos Responsáveis pelo Reflexo Vestíbulo-ocular

O RVO atua para contrabalançar o movimento da cabeça, causando a rotação dos olhos na direção oposta. Existem circuitos distintos para os movimentos de rotação e de translação da cabeça. Os sensores do primeiro são os canais semicirculares e os sensores para o segundo são os otólitos (utrículo e sáculo). Os circuitos para o RVO angular são mais diretos (mas, mesmo assim, complexos!) e, por isso, abordaremos essas vias para ilustrar como esse reflexo funciona; entretanto, o esquema básico é o mesmo: fibras vestibulares aferentes vão para os núcleos vestibulares que, por sua vez, se projetam para os diversos núcleos oculomotores e os neurônios desses núcleos dão origem aos axônios que inervam os músculos extraoculares. O que varia são os núcleos vestibulares e oculomotores específicos envolvidos.

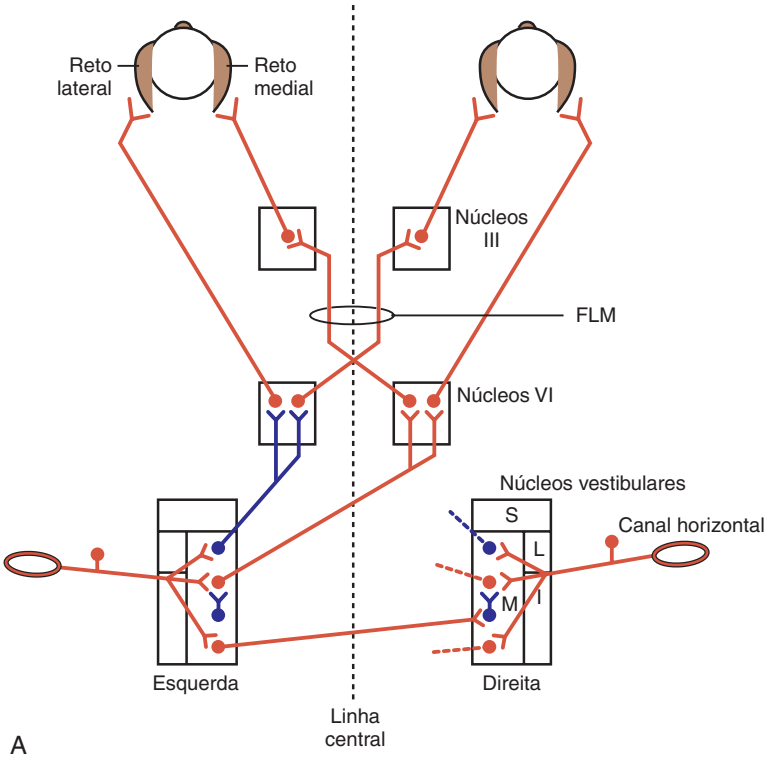
Focalizando nas vias do RVO angular, a via que gera movimentos oculares horizontais se origina nos canais horizontais e as vias análogas, que geram os movimentos verticais, se originam nos canais anterior e posterior. A Figura 9-27, *A*, mostra o circuito básico para o RVO horizontal. Note que são mostrados, apenas, os principais circuitos centrais que se originam no canal horizontal esquerdo e nos núcleos vestibulares; contudo, vias semelhantes e opostas se originam no canal direito e núcleos vestibulares. As fibras vestibulares aferentes, envolvidas na via do RVO horizontal, fazem sinapse, primariamente, no núcleo vestibular medial, que se projeta para os núcleos abducentes bilateralmente; neurônios inibidores se projetam para o lado ipsilateral e os excitatórios para o lado contralateral. O músculo reto medial é controlado por neurônios internucleares do núcleo abducente que se projetam desse núcleo para a parte do núcleo oculomotor, que controla esse músculo. Note no duplo cruzamento da via que resulta no alinhamento da resposta dos sinergistas funcionais (*i. e.*, o reto medial esquerdo com o reto medial direito).

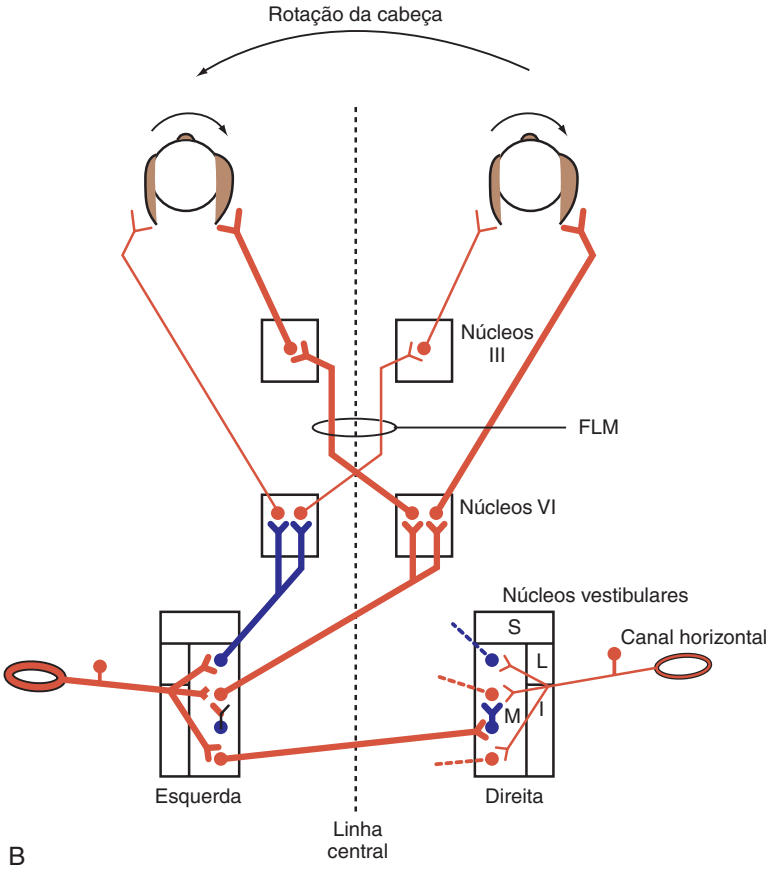
A via do RVO vertical envolve, primariamente, o núcleo vestibular superior, que projeções bilaterais para o núcleo oculomotor.

Pense no que acontece na via do canal horizontal quando ocorre rotação da cabeça para a esquerda, como mostrado na Figura 9-27, *B*. A rotação da cabeça para a esquerda faria com que a imagem visual deslizasse para a direita. Contudo, a compensação pelo RVO desencadeia a despolarização das células ciliadas no canal esquerdo em resposta à aceleração angular. As células ciliadas despolarizadas aumentam a atividade nas fibras aferentes à esquerda, excitando, assim, os neurônios do núcleo vestibular medial esquerdo. Eles incluem neurônios excitatórios que se projetam para o núcleo abducente contralateral e fazem sinapse com os neurônios motores e neurônios internucleares. A excitação dos neurônios motores leva à contração do músculo reto lateral direito e rotação do olho direito para a direita, enquanto a excitação dos neurônios internucleares do núcleo abducente direito leva à excitação dos neurônios motores do núcleo oculomotor esquerdo, que inerva o músculo reto medial, fazendo a rotação do olho esquerdo para a direita.

Se seguirmos a via que começa com os neurônios vestibulares inibidores, que se projetam do núcleo vestibular medial para o núcleo abducente ipsilateral, podemos ver que a atividade dessas células leva à inibição dos neurônios motores para o músculo reto lateral esquerdo e neurônios motores para o músculo reto medial direito (este último, por meio dos neurônios internucleares para o núcleo oculomotor direito). Consequentemente, esses músculos se relaxam, facilitando a rotação dos olhos para a direita. Portanto, o olho está sendo puxado pelo aumento da tensão em conjunto de músculos e "empurrados" pela liberação da tensão dos músculos antagonistas.

Note que, para maior clareza, as vias homólogas opostas, que se originam no canal direito, não estão





● **Figura 9-27.** Circuitos responsáveis pelo reflexo vestíbulo-ocular (RVO) horizontal. **A,** Os núcleos vestibulares recebem impulsos excitatórios das vias aferentes do canal horizontal e se projetam para o núcleo abducente (VI), que inerva o reto lateral e se projeta para o núcleo oculomotor (III) contralateral, que controla o reto medial. Os neurônios excitatórios são mostrados em vermelho e os inibidores em azul. Note que são mostradas apenas as principais vias que se originam nos núcleos vestibulares esquerdos. Para manter a clareza, apenas o início das vias homólogas contralaterais dos núcleos vestibulares direitos é mostrado (*linhas pontilhadas*). **B,** Fluxo de atividade no circuito do RVO, induzido pela rotação da cabeça para a esquerda. O tamanho aumentado do corpo celular e da espessura axônica indicam aumento da atividade; axônios mais finos indicam redução da atividade em comparação com os níveis de repouso (**A**). Note que a rotação esquerda causa aumento da atividade das fibras vestibulares aferentes esquerdas e redução na atividade das localizadas à direita. FLM, fascículo longitudinal medial. Núcleos vestibulares: I, inferior; L, lateral; M, medial; S, superior.

incluídas na Figura 9-27, mas as mudanças na sua atividade, com a rotação esquerda da cabeça, seria exatamente o oposto e, portanto, elas funcionariam em sinergia com as vias mostradas. Como exercício, o leitor deve determinar as alterações resultantes da atividade por esses circuitos. Lembre-se de que a rotação da cabeça para a esquerda hiperpolariza as células ciliadas no canal direito, levando à uma redução da atividade das fibras aferentes à direita e redução da facilitação dos neurônios vestibulares à direita.

Agora, pense nas fibras da comissura que conectam os dois núcleos vestibulares mediais. Essas fibras são excitatórias, mas terminam em interneurônios locais inibidores do núcleo vestibular contralateral e, assim, inibem os neurônios de projeção desse núcleo. Essa via reforça as ações das fibras aferentes contralaterais em seus alvos nos neurônios do núcleo vestibular. No nosso exemplo, as células comissurais no núcleo vestibular esquerdo, são ativadas e, portanto, causam inibição ativa dos neurônios de projeção dos núcleos vestibulares à direita, reforçando a redução da facilitação causada pela redução da atividade aferente direita. De fato, a via comissural é potente o suficiente para modular a atividade dos núcleos vestibulares contralaterais mesmo após labirintectomia unilateral que destrói os impulsos vestibulares aferentes diretos para esses núcleos.

Finalmente, é importante ressaltar que o cerebelo está superposto aos circuitos do tronco cerebral. Partes do vérmis e do lobo floculonodular recebem fibras vestibulares aferentes primárias, fibras aferentes vestibulares secundárias (axônios dos neurônios do núcleo vestibular) ou ambas, que, por sua vez, se projetam de volta para os núcleos vestibulares, de forma direta e por meio de via dissináptica que envolve o núcleo fastígio. O papel exato desses circuitos cerebelares na geração do RVO ainda é assunto de muito debate, mas eles são muito importantes, pois sua lesão causa movimentos oculares anormais, como nistagmo espontâneo e outros sintomas de disfunção vestibular.

NA CLÍNICA

Quando o labirinto de um ouvido é irritado, como ocorre na **doença de Ménière,** ou quando o labirinto perde sua função, como pode ocorrer devido a trauma craniano ou doença do labirinto, os sinais transmitidos pelas vias do RVO dos dois lados perdem seu balanceamento, podendo resultar em nistagmo vestibular. Por exemplo, a irritação do labirinto do ouvido esquerdo pode aumentar a descarga das fibras aferentes que inervam o canal semicircular horizontal esquerdo. O sinal produzido é semelhante ao que é gerado normalmente quando ocorre rotação da cabeça para a esquerda. Como o estímulo é continuado, ocorre nistagmo esquerdo com fase lenta para a direita (causada pela via RVO) e fase rápida para a esquerda. A destruição do labirinto do ouvido direito produz efeitos semelhantes aos induzidos pela irritação do labirinto esquerdo; esse nistagmo é temporário, mostrando a capacidade de adaptação desses circuitos.

Circuitos Responsáveis pelo Reflexo Optocinético

O estímulo que desencadeia o ROC é visual (deslizamento retiniano) e, portanto, os fotorreceptores estão no início de sua produção. Os centros chave do tronco cerebral encontram-se na região tegmentares e pré-tectais da parte rostral do mesencéfalo. Eles incluem o núcleo do trato óptico (NTO) e o grupo de núcleos coletivamente chamados núcleos ópticos acessórios (NOA). Células ganglionares de direção seletiva, sensíveis ao movimento, são as principais fontes aferentes que transportam a informação visual para esses núcleos. Além disso, as informações são provenientes de áreas visuais primárias e de maior ordem nos lobos occipital e temporal. Essas últimas fontes aferentes são, de modo particular, importantes nos primatas e nos humanos. As células do NTO e do NOA têm grandes campos receptivos e suas respostas são seletivas para a direção e para a velocidade dos movimentos da cena visual. É interessante que as direções preferenciais do movimento das células NTO/NOA estão intimamente relacionadas com o movimento causado pela rotação sobre os eixos perpendiculares aos canais semicirculares, facilitando a coordenação entre o RVO e o ROC

NA CLÍNICA

Testes clínicos da função do labirinto normalmente são feitos rodando-se o paciente em cadeira de Bárány para ativar o labirinto dos dois ouvidos ou introduzindo-se água fria ou morna no canal auditivo externo de um ouvido **(teste calórico)**. Ao rodar uma pessoa na cadeira de Bárány, ocorre nistagmo durante a rotação. A fase rápida do nistagmo apresenta a mesma direção da rotação. Quando a rotação da cadeira é interrompida, o paciente desenvolve nistagmo na direção oposta (nistagmo pós-rotatório), porque parar a rotação equivale a acelerar na direção oposta.

O teste calórico é mais útil porque pode distinguir entre a disfunção dos labirintos nos dois lados. Dobra-se a cabeça para trás por cerca de 60 graus, de forma que os canais semicirculares horizontais fiquem, essencialmente, verticais. Se água morna for introduzida no ouvido esquerdo, o nível da endolinfa da alça externa do canal semicircular esquerdo tende a se elevar, porque sua gravidade específica diminui devido ao aquecimento. Isso desencadeia fluxo de convecção da endolinfa e, em consequência, os quinocílios das células da crista ampular esquerda se defletem em direção ao utrículo, de forma semelhante ao que ocorreria rodando-se a cabeça para a esquerda, a descarga das fibras aferentes, desse canal, aumenta, ocorrendo nistagmo com a fase rápida para a esquerda. O nistagmo produz sensação de que o ambiente está rodando para a direita e o indivíduo tende a cair para a direita. O efeito oposto é produzido se for introduzida água fria no ouvido. Ou seja, a água fria causa nistagmo com fase rápida para o lado oposto e a água morna causa fase rápida para o mesmo lado do estímulo.

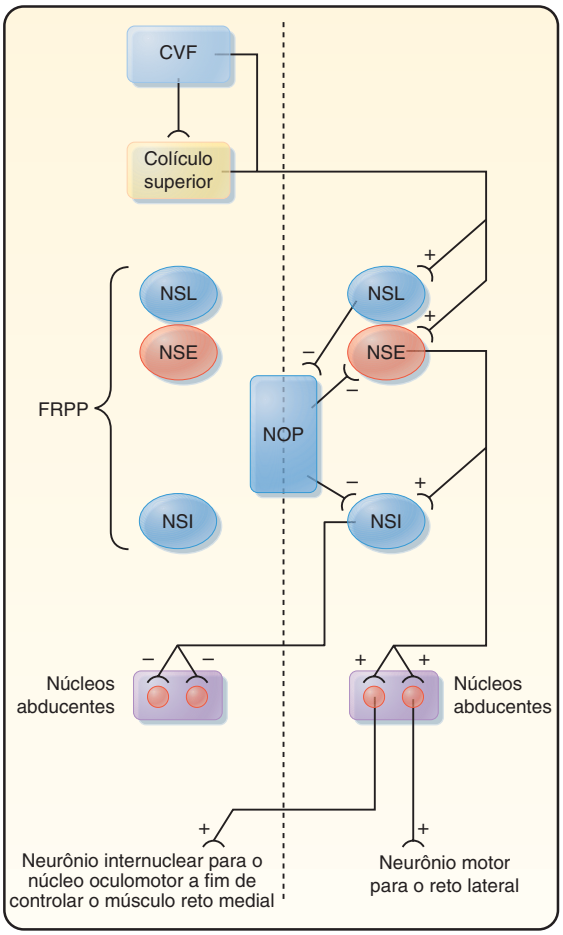
para produzir imagens estáveis na retina. As conexões eferentes desses núcleos são numerosas e complexas e não são totalmente conhecidas. Existem vias polissinápticas para os núcleos oculomotor e abducente e vias monossinápticas para os núcleos vestibulares, que permitem a interação com o RVO. Existem projeções para diversos núcleos pré-cerebelares, incluindo a oliva inferior e os núcleos basais da ponte. Essas vias formam alça passando pelo flóculo e retornam para os núcleos vestibulares. Resumindo, por meio de diversas vias, atuando em paralelo, a atividade chega, por fim, aos diversos núcleos oculomotores, cujos neurônios motores são ativados, resultando na contrarrotação apropriada dos olhos.

Circuitos Responsáveis pelos Movimentos Sacádicos

Os movimentos sacádicos são gerados em resposta à atividade no colículo superior ou no córtex cerebral (campos visuais frontais e áreas parietais posteriores). A atividade no colículo superior está relacionada com o cálculo da direção e da amplitude do movimento sacádico. De fato, as camadas mais profundas do colículo superior contêm mapa motor topográfico das localizações sacádicas. Do colículo superior, as informações são mandadas para locais diferentes para o controle dos movimentos sacádicos horizontais e verticais, chamados centros das miradas horizontal e vertical, respectivamente. O centro da mirada horizontal consiste em neurônios da formação reticular paramediana pontina (FRPP) nas vizinhanças do núcleo abducente (Fig. 9-28, *A*). O centro da mirada vertical fica localizado na formação reticular do mesencéfalo, especificamente no núcleo intersticial rostral do fascículo longitudinal medial e no núcleo intersticial de Cajal. Como o circuito e a operação do centro da mirada horizontal são mais conhecidos do que os do centro da mirada vertical, ele é discutido aqui em detalhes. Entretanto, células que apresentam padrões semelhantes de atividade foram descritas no centro da mirada vertical.

A Figura 9-28, *A* apresenta revisão dos circuitos neurais pelos quais os movimentos sacádicos são produzidos e a Figura 9-28, *B*, mostra a atividade de determinados tipos de neurônios, no centro da mirada, responsáveis pelo movimento sacádico horizontal. Cada centro da mirada horizontal tem neurônios de salvas excitatórias que se projetam para neurônios motores no núcleo abducente ipsilateral e para os neurônios internucleares (que excitam os neurônios motores do músculo reto medial no núcleo oculomotor contralateral). Ele, também, tem neurônios de salvas inibidoras que inibem o núcleo abducente contralateral. Esses neurônios são capazes de desencadear salvas de frequência extremamente altas de potenciais de ação (até 1.000 Hz). Além disso, o centro da mirada contém neurônios com atividade tônica e atividade fásica (salvas).

Normalmente, os neurônios de salvas inibidoras e excitatórias são inibidos por neurônios *omnipause* localizados no núcleo dorsal da rafe. Quando movimentos sacádicos devem ser feitos, a atividade das pálpebras, do colículo superior ou ambos, leva à inibição das células *omnipause* e à excitação das células de salvas no lado contralateral. As salvas de alta frequência resultantes nos neurônios de salvas excitatórias representam estímulo potente para os neurônios motores do reto



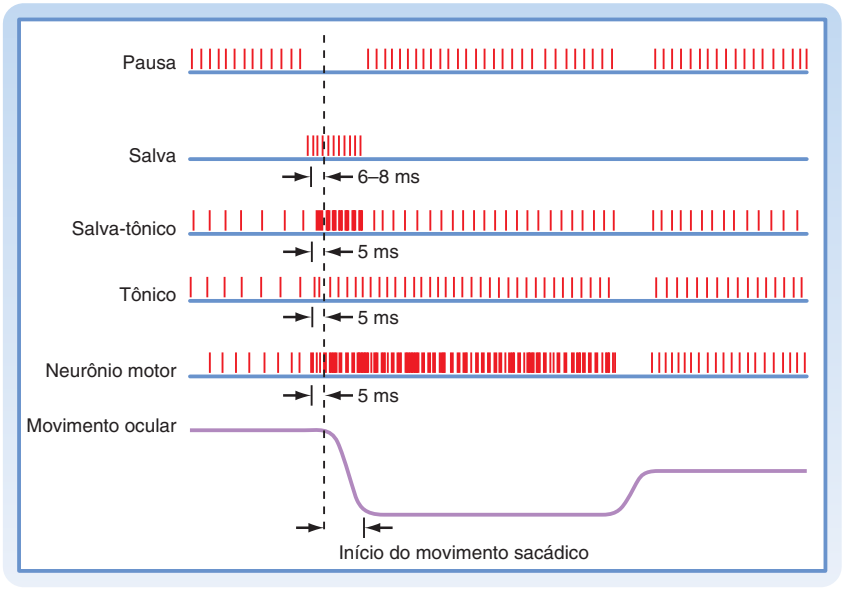
A

● **Figura 9-28.** Vias do movimento sacádico horizontal. **A,** Diagrama do circuito das principais vias. CVF, campo visual frontal; FRPP, formação reticular pontina paramediana; NSE, neurônios de salva excitatória; NSI, neurônios de salva inibidora; NSL, neurônio de salva longa; NOP, neurônio *omnipause*.

lateral ipsilateral e reto medial contralateral (Fig. 9-28, *A*) e, ao mesmo tempo, neurônios de salvas inibidoras permitem o relaxamento dos músculos antagonistas. As salvas iniciais desses neurônios permitem forte contração dos músculos extraoculares apropriados, o que supera a viscosidade dos músculos extraoculares, permitindo a ocorrência de movimentos rápidos.

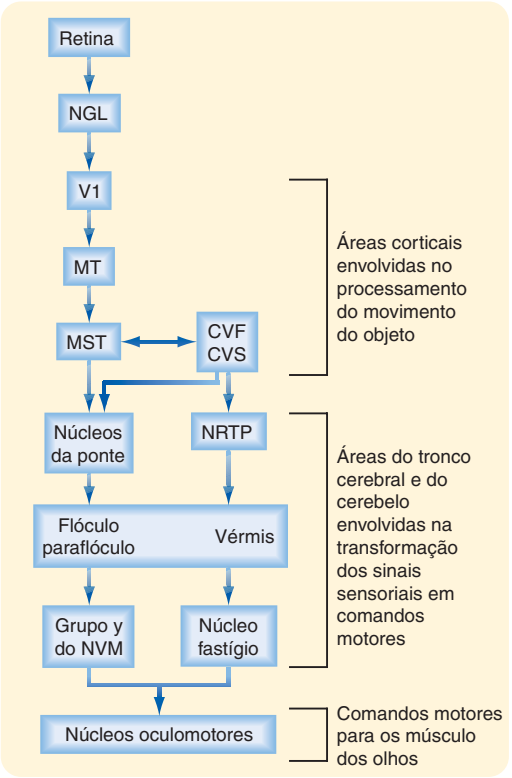
Circuitos Responsáveis pelo Movimento Lento de Rastreio

O movimento lento de rastreio envolve acompanhar o deslocamento do alvo com os olhos (Fig. 9-29). A informação visual sobre a velocidade do alvo é processada por série de áreas corticais, incluindo o córtex visual no lobo occipital, diversas áreas no lobo temporal e o campo visual frontal. Deve-se ressaltar que, no passado, imaginava-se que os campos visuais frontais só estavam relacionados com o controle dos movimentos sacádicos, mas evidências demonstraram, recentemente, que existem regiões distintas no campo visual frontal dedicadas à produção de movimentos sacádicos e ao movimento lento de rastreio. De fato, devem existir duas redes corticais distintas, cada uma especializada



B

● **Figura 9-28, cont.** **B,** Padrões de disparo dos neurônios envolvidos nos movimentos sacádicos. A excitação dos neurônios de salva do centro da mirada horizontal direita ativa os neurônios motores do abducente à direita e neurônios motores do músculo reto medial à esquerda. A via ascendente para o núcleo oculomotor é feita pelo fascículo longitudinal medial. O centro da mirada horizontal esquerda é concomitantemente inibido.



● **Figura 9-29.** Vias do movimento lento do rastreio. O estímulo para o movimento lento de rastreio é o alvo em movimento. Isso faz com que a atividade flua pelo circuito mostrado na figura, mantendo a fóvea no alvo. CVF, campo visual frontal; CVS, campo visual suplementar; NGL, núcleo geniculado lateral; NRTP, núcleo reticular do tegmento pontino; NVM, núcleo vestibular medial; V1, córtex visual primário. MT e MST são áreas de associação visual de maior ordem.

para um desses movimentos oculares. A atividade de diversas áreas corticais é transmitida ao cerebelo por meio das regiões dos núcleos pontinos e do núcleo reticular do tegmento pontino. Áreas específicas no cerebelo, ou seja, partes do vérmis posterior, o flóculo e o paraflóculo recebem essa informação e, por sua vez, a encaminham para os núcleos vestibulares, para, depois, ser enviada para os núcleos oculomotor, abducente e troclear, como descrito acima para o RVO.

Circuitos Responsáveis pela Vergência

Os circuitos neurais responsáveis pelos movimentos de vergência não são bem conhecidos. Existem neurônios pré-motores (neurônios que se projetam para os neurônios motores) localizados em áreas do tronco cerebral que cercam os diversos núcleos oculomotores. Em algumas áreas visuais corticais e nos campos visuais frontais, existem neurônios cuja atividade está relacionada à disparidade da imagem nas duas retinas ou na variação da imagem durante os movimentos de vergência. Como os sinais de vergência nessas áreas corticais são transferidos para os neurônios pré-motores do tronco cerebral não está claro. O cerebelo, também, parece participar dos movimentos de vergência, porque lesões cerebelares dificultam esse tipo de movimento.

■ CONCEITOS-CHAVE

1. Neurônios motores α inervam as fibras musculares esqueléticas extrafusais. Uma unidade motora é composta de neurônio motor α único e todas as fibras musculares com os quais faz sinapse. O tamanho da unidade motora varia muito entre os músculos; pequenas unidades motoras permitem o controle mais fino da força muscular.

2. O princípio do tamanho se refere ao recrutamento ordenado dos neurônios motores α, de acordo com seu tamanho, do menor para o maior. Como os neurônios motores menores se conectam a unidades motoras mais fracas, a precisão relativa do controle motor é semelhante para as contrações fracas e fortes.
3. O reflexo é resposta motora simples e estereotipada, a um estímulo. O arco reflexo inclui as fibras aferentes, interneurônios e neurônios motores responsáveis pelo reflexo.
4. Os fusos musculares são receptores sensoriais complexos encontrados nos músculos esqueléticos. Eles estão em paralelo com as fibras musculares normais e contêm fibras intrafusais com bolsa nuclear e cadeia nuclear. Por estar em paralelo com o músculo, o fuso pode detectar alterações do comprimento muscular.
5. Fibras aferentes do grupo Ia formam terminações primárias nas fibras *bag1*, *bag2* e em cadeia nuclear, enquanto as fibras do grupo II formam terminações secundárias nas fibras em cadeia nuclear e *bag2*.
6. Terminações primárias mostram respostas dinâmicas e estáticas para sinalizar o comprimento do músculo e a velocidade da alteração do seu comprimento. As terminações secundárias demonstram, apenas, respostas estáticas e só sinalizam o comprimento muscular inicial e final.
7. Neurônios motores γ inervam as fibras musculares associadas com os fusos musculares. A contração de fibras intrafusais não causa variações significativas na tensão ou no comprimento muscular; entretanto, os neurônios motores γ, ao ajustarem o nível de tensão nessas fibras, influenciam a sensibilidade do fuso muscular ao estiramento.
8. Os órgãos tendíneos de Golgi ficam localizados nos tendões dos músculos, estando, assim, dispostos em série com o músculo. Eles são inervados pelo grupo de fibras aferentes Ib. Seu posicionamento em série significa que os órgãos tendíneos podem detectar o nível de força gerado pelo músculo, seja pelo estiramento passivo ou pela contração ativa do músculo.
9. O reflexo de estiramento fásico (ou miotático) inclui (1) a via monossináptica excitatória das vias aferentes Ia dos fusos musculares para os neurônios motores α que inervam os mesmos músculos sinérgicos e (2) a via inibidora dissináptica para os neurônios motores antagonistas.
10. O reflexo miotático inverso é desencadeado pelos órgãos tendíneos de Golgi. Rajadas aferentes, nas fibras do grupo Ia de determinado músculo, causam inibição dissináptica dos neurônios motores α para o mesmo músculo e excitam neurônios motores α dos músculos antagonistas.
11. O reflexo de flexão é evocado por salvas nas fibras aferentes que inervam diversos receptores, incluindo os nociceptores. No reflexo de flexão, neurônios motores flexores ipsilaterais são excitados e neurônios motores extensores são inibidos por meio de vias polissinápticas. O padrão oposto pode ocorrer no lado contralateral.
12. As vias descendentes podem ser subdivididas em (1) o sistema lateral que termina nos neurônios motores para os músculos dos membros e no grupo lateral de interneurônios e (2) o sistema medial que termina no grupo de interneurônios mediais.
13. O sistema lateral inclui o trato corticoespinal lateral e parte do trato corticobulbar. Essas vias influenciam os neurônios motores contralaterais que inervam a musculatura dos membros, especialmente dos dedos, e os músculos da parte inferior da face e da língua.
14. O sistema medial inclui os tratos corticoespinal ventral, vestibuloespinal lateral e medial, reticuloespinal e tectoespinal. Essas vias afetam, primariamente, a postura e fornecem a base motora para os movimentos dos membros e dedos.
15. A locomoção é desencadeada por comandos transmitidos pelo centro locomotor no mesencéfalo. Entretanto, o gerador central de padrão formado por circuitos da medula e influenciado pelas informações aferentes representa o pano de fundo para a organização detalhada da atividade locomotora.
16. Os movimentos voluntários dependem das interações entre as áreas motoras do córtex cerebral, do cerebelo e dos gânglios da base.
17. As áreas motoras do córtex cerebral estão dispostas como rede de distribuição paralela, com cada uma contribuindo para as diversas vias motoras descendentes. As áreas envolvidas, primariamente, nos movimentos do corpo e da cabeça incluem o córtex motor primário, a área pré-motora, o córtex motor suplementar e as áreas motoras do cingulado. Os campos visuais frontais são importantes para os movimentos oculares e ajudam a iniciar movimentos sacádicos voluntários.
18. Neurônios corticoespinais individuais disparam antes que ocorram contrações voluntárias dos músculos relacionados a eles. As descargas são, tipicamente, relacionadas à força contrátil e não à posição da articulação. Entretanto, a atividade de neurônio individual pode codificar parâmetros diferentes do movimento, em diversos momentos, em relação à execução desse movimento.
19. A atividade da população de neurônios motores corticais pode ser usada para prever a direção dos movimentos que serão feitos.
20. O cerebelo influencia a velocidade, alcance, força e direção dos movimentos. Ele também influencia o tônus muscular e a postura, bem como os movimentos oculares e o equilíbrio.
21. O circuito intrínseco do cerebelo é impressionantemente uniforme. Diferenças na função das diversas partes do cerebelo surgem como resultado das diversas fontes aferentes e dos alvos eferentes.
22. Tradicionalmente, o cerebelo era dividido em três zonas com base nos tipos aferentes: vestibulocerebelo, espinocerebelo e corticocerebelo. Apesar de esses nomes ainda serem usados, atualmente sabe-se que a base para eles não está totalmente correta.

23. Técnicas anatômicas e fisiológicas modernas indicam que o córtex cerebelar pode ser dividido em dezenas de compartimentos longitudinais funcionalmente distintos.
24. A maioria das informações para o cerebelo chega por vias que terminam como fibras musgosas. Essas fibras excitam as células granulares que, por sua vez, evocam potenciais de ação isolados, chamados potenciais simples, nas fibras de Purkinje.
25. As projeções da oliva inferior para o cerebelo terminam como fibras trepadeiras, sendo sua única fonte. Cada célula de Purkinje recebe informações maciças de apenas uma fibra trepadeira. Consequentemente, cada descarga da fibra trepadeira produz salva de alta frequência de dois a quatro potenciais de ação, conhecidos como potenciais complexos, na célula de Purkinje.
26. Apesar de os potenciais complexos serem relativamente raros em comparação com os potenciais simples, os potenciais complexos são, precisamente, sincronizados em populações de células de Purkinje e, devido à convergência dessas células sobre os neurônios nucleares cerebelares, essa sincronização pode permitir que os potenciais complexos afetem significativamente os impulsos que deixam o cerebelo. A sincronização dos potenciais complexos resulta da ligação elétrica dos neurônios da oliva inferior por junções comunicantes.
27. Os gânglios da base incluem diversos núcleos telencefálicos profundos (incluindo o núcleo caudado, o putâmen e o globo pálido). Os gânglios da base interagem com o córtex cerebral, o núcleo subtalâmico, a substância negra e o tálamo.
28. A atividade transmitida do corte cerebral pelos gânglios da base pode facilitar ou inibir os neurônios talâmicos que se projetam para as áreas motoras do córtex, dependendo do balanceamento entre as vias direta e indireta dos gânglios da base. Quando ocorre perda desse balanço entre essas duas vias, ocorrem distúrbios hipercinéticos ou hipocinéticos.
29. Alguns tipos de movimentos oculares ajudam a estabilizar o mundo visual. Isso é crítico porque a acuidade visual diminui acentuadamente quando o mundo visual se move, ou desliza, pela retina. Movimentos vestíbulo-oculares e optocinéticos ajudam a estabilizar o mundo visual na retina, compensando os movimentos da cabeça ou do mundo externo (ou de ambos). Movimentos lentos de rastreio permitem que se siga o alvo visual de forma que ele permaneça na fóvea.
30. Movimentos sacádicos atuam para mover parte da cena visual para a fóvea, a área de maior acuidade visual da retina, para sua inspeção detalhada.
31. Existem circuitos especializados e áreas no tronco cerebral para controlar os movimentos oculares vertical e horizontal. Essas áreas são usadas pelo córtex (quando são feitos movimentos oculares voluntários) e pelos impulsos sensoriais que iniciam os movimentos oculares reflexos.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Funções Cerebrais Superiores do Sistema Nervoso

As interações das diversas partes do córtex cerebral e entre ele e as outras partes do cérebro são responsáveis por muitas das funções superiores que caracterizam os humanos. A base neural dessas funções superiores é discutida neste capítulo

CÓRTEX CEREBRAL

Nos humanos, o córtex cerebral ocupa volume de cerca de 600 cm^3 e área de cerca de 2.500 cm^2. A superfície do córtex é muito convoluta e dobrada em cristas conhecidas como **giros.** Os giros são separados por **sulcos** (se forem rasos) ou **fissuras** (se forem profundas). Essas dobras aumentam, consideravelmente, a área da superfície do córtex que pode ser acomodada no volume limitado e fixo existente no crânio. De fato, a maior parte do córtex não pode ser vista da superfície cerebral devido às suas dobras (Fig. 10-1).

O córtex cerebral pode ser dividido em dois hemisférios, esquerdo e direito, e subdividido em diversos lobos (Fig. 10-1), incluindo os **lobos frontal, parietal, temporal** e **occipital.** Esses lobos devem seus nomes aos ossos cranianos que os recobrem. Os lobos frontal e parietal são separados pelo sulco central, e são separados do lobo temporal pela fissura lateral. Os lobos occipital e parietal são separados (na superfície do hemisfério) pela fissura parieto-occipital (Fig. 10-1). Outro lobo, a **ínsula** (Fig. 4-7A), apresenta localização na profundidade da fissura lateral. O **lobo límbico** é formado pelo córtex do aspecto medial do hemisfério que margeia o tronco cerebral. Parte do lobo límbico, a **formação hipocâmpica,** encontra-se dobrada no **giro para-hipocâmpico** do lobo temporal e não pode ser vista da superfície do cérebro.

A atividade nos dois hemisférios do córtex cerebral é coordenada por conexões pelas comissuras cerebrais. A maior parte do neocórtex, nos dois hemisférios é conectada pelo **corpo caloso** (Fig. 10-1). Partes dos lobos temporais se conectam pela comissura anterior e as formações hipocâmpicas, nos dois lados, se comunicam pela comissura hipocâmpica (que é formada entre os fórnices nos dois lados, ao se aproximarem um do outro, na parte posterior do septo pelúcido, e passa sob o corpo caloso).

Funções dos Lobos do Córtex Cerebral

Funções específicas do córtex cerebral podem ser associadas a diferentes lobos dos hemisférios cerebrais.

Lobo Frontal

Uma das principais funções do **lobo frontal** é o comportamento motor. Como abordado no Capítulo 9, as áreas motora, pré-motora, cingulada motora e motora suplementar estão localizadas no lobo frontal, bem como o campo visual frontal. Essas áreas são cruciais no planejamento e na execução do comportamento motor. A **área de Broca,** essencial para a geração da fala, fica localizada na parte inferior do giro frontal do hemisfério dominante para a linguagem nos humanos (quase sempre o hemisfério esquerdo, como explicado adiante). Além disso, o córtex pré-frontal, na parte rostral do lobo frontal, desempenha papel importante na personalidade e no comportamento emocional.

Lesões bilaterais do córtex pré-frontal podem ser produzidas por doenças ou induzidas cirurgicamente pela lobotomia. Essas lesões produzem déficits de atenção, dificuldade no planejamento e na solução de problemas e no comportamento social inapropriado. O comportamento agressivo também está reduzido e o componente motivacional-afetivo da dor é perdido, apesar da sensação de dor persistir. Atualmente, as lobotomias frontais raramente são realizadas, porque melhores tratamentos farmacológicos estão disponíveis para doenças mentais e as dores crônicas.

Lobo Parietal

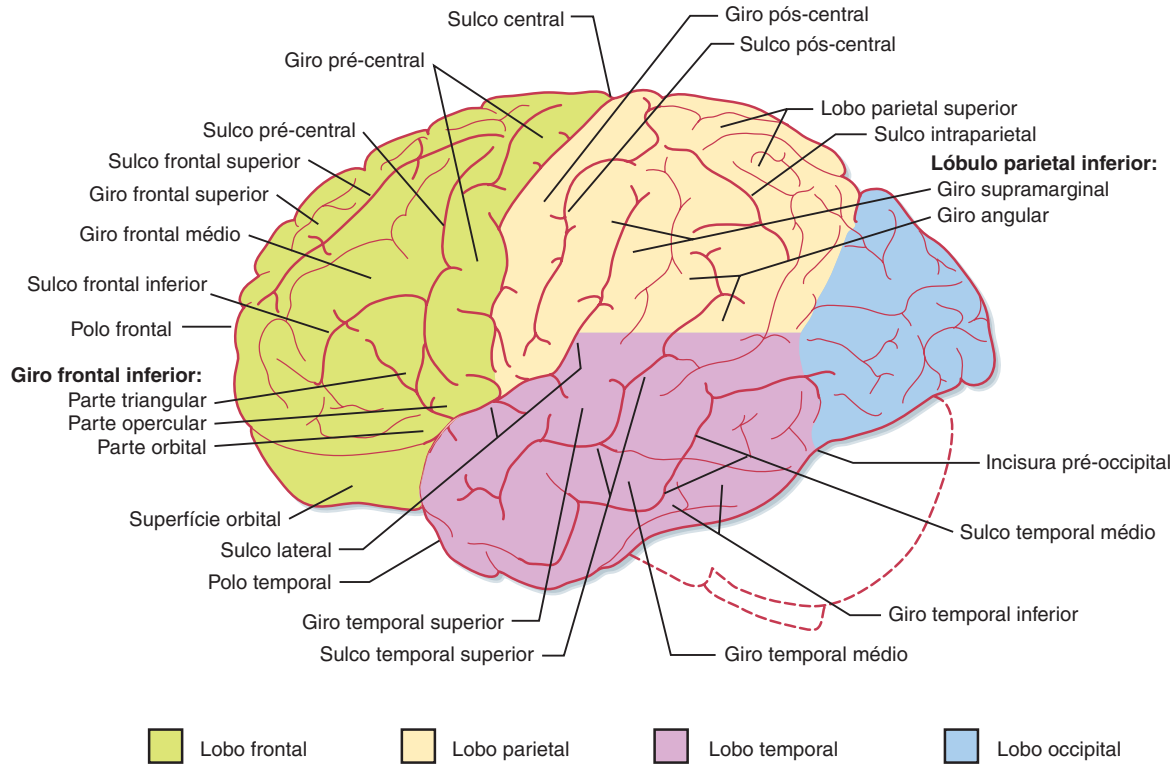
O **lobo parietal** contém o **córtex somatossensorial** e o **córtex de associação parietal** adjacente (Capítulo 7). Esse lobo está envolvido no processamento e na percepção da informação sensorial. Conexões com o córtex frontal permitem que informações somatossensoriais afetem a atividade motora. Informações visuais do lobo occipital chegam ao córtex de associação parietal e ao lobo frontal, onde também ajudam a guiar os movimentos voluntários. Informações somatossensoriais também podem ser transmitidas para os centros da linguagem, como a área de Wernicke, no hemisfério dominante, como descrito adiante. O lobo parietal, no lobo não dominante, está envolvido na determinação do contexto espacial, como mostrado pelos efeitos de lesões específicas (Capítulos 7 e 9).

Lobo Occipital

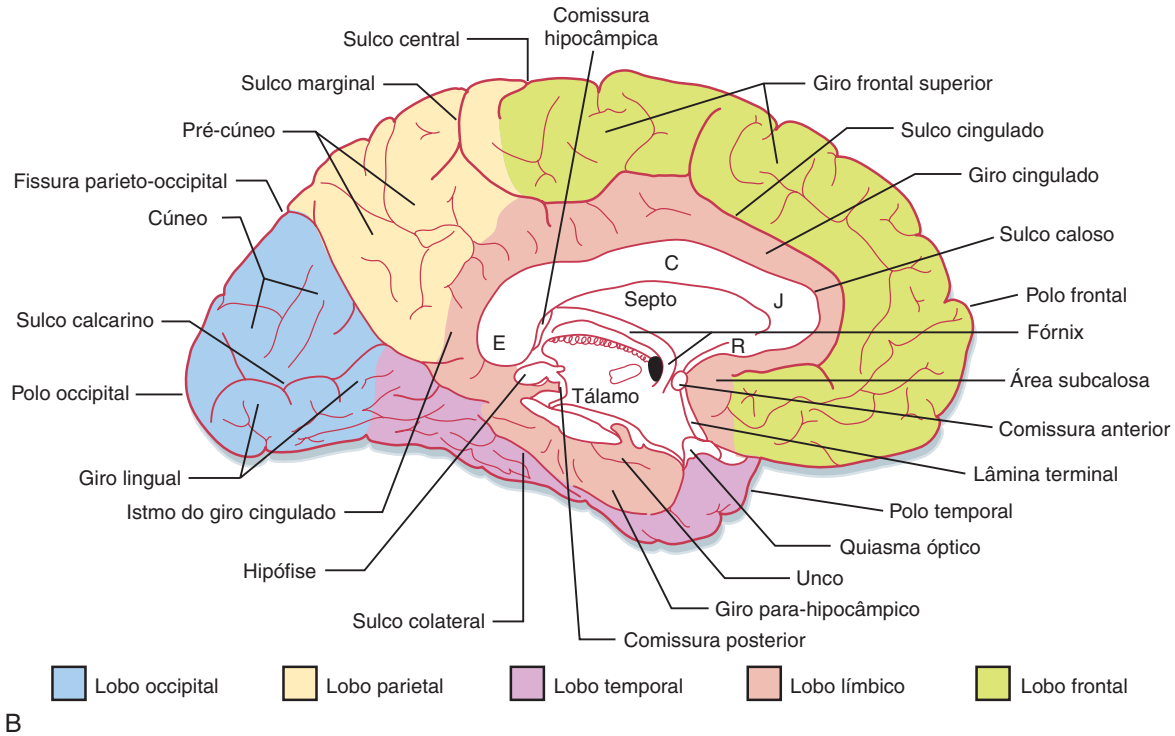
A função primária do **lobo occipital** é o processamento e a percepção visuais (Capítulo 8). As conexões dos campos visuais frontais afetam os movimentos oculares e a projeção para o mesencéfalo auxilia no controle dos movimentos oculares convergentes, a constrição pupilar e a acomodação que ocorrem quando os olhos se ajustam para a visão próxima.

Lobo Temporal

O **lobo temporal** tem diversas funções. A audição, que depende do processamento e da percepção de informações relacionadas aos sons, é uma delas (Capítulo 8).



A



B

● **Figura 10-1.** Vistas lateral e medial do hemisfério esquerdo do cérebro humano, com seus principais componentes assinalados e os lobos indicados por cores diferentes. R, J, C e E indicam, respectivamente, rostro, joelho, corpo e esplênio do corpo caloso. (De Haines DE [ed]: Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications, 3rd ed. Philadelphia, Churchill, Livingstone, 2006.)

NA CLÍNICA

As funções dos diversos lobos do córtex cerebral foram definidas por meio de lesões produzidas por doenças ou por intervenções cirúrgicas para tratar doenças, nos humanos, e de dados experimentais, em animais. Em outra abordagem, as manifestações físicas das **crises epilépticas** foram correlacionadas com a localização cerebral que dá origem às convulsões **(focos epilépticos).** Por exemplo, os focos epilépticos, no córtex motor, causam movimentos no lado contralateral; os movimentos se relacionam com a localização somatotópica do foco epiléptico. Convulsões que se originam no córtex somatossensorial causam **aura epiléptica,** na qual o indivíduo tem determinada sensação. Convulsões que se iniciam no córtex visual causam aura visual (brilhos, cores), as que se originam no córtex auditivo causam aura auditiva (zumbido) e as originárias do córtex vestibular causam sensação de rotação. O comportamento complexo resulta de convulsões originárias das áreas de associação do lobo temporal; além disso, pode ocorrer aura com cheiro desagradável se o córtex olfativo estiver envolvido **(epilepsia uncinada).**

O processamento da informação vestibular é outra de suas funções. Descobriram-se diversas áreas visuais no lobo temporal; consequentemente, esse lobo também está envolvido no processamento visual mais elevado (Capítulo 8). Por exemplo, a superfície inferior do córtex infratemporal está envolvida no reconhecimento das faces. Além disso, a alça de Meyer, parte da via óptica, passa pelo lobo temporal. Consequentemente, lesões do lobo temporal podem, também, lesar parte dos campos visuais. De modo semelhante, parte da área de Wernicke, essencial para a compreensão da linguagem, está na região posterior do lobo temporal.

O lobo temporal medial pertence ao sistema límbico, que participa do comportamento emocional e regula o sistema nervoso autonômico (Capítulo 11). A formação hipocâmpica está envolvida no aprendizado e na memória (ver adiante).

Disposição em Camadas e Subdivisões do Neocórtex

O córtex cerebral pode ser subdividido, filogeneticamente, em **arquicórtex, paleocórtex** e **neocórtex**. Nos humanos, 90% do córtex são compostos pelo neocórtex.

As diversas divisões filogenéticas do córtex cerebral podem ser reconhecidas com base nos seus padrões de camadas. Geralmente, o neocórtex é caracterizado pela presença de seis camadas corticais (Fig. 10-2). Por outro lado, o arquicórtex tem apenas três camadas e o paleocórtex tem de quatro a cinco camadas.

Tipos Celulares do Neocórtex

Descreveram-se diversos tipos celulares no neocórtex (Fig. 10-2). As **células piramidais** representam o tipo celular mais abundante, sendo responsáveis por, aproximadamente, 75% dos neurônios neocorticais. As **células estelares** e outros tipos de células não-piramidais representam o restante das células. As células piramidais têm corpos grandes e triangulares, longo dendrito apical, direcionado para a superfície cortical e diversos dendritos basais. O axônio emerge do corpo celular no lado oposto ao do dendrito apical e os axônios das grandes células piramidais se projetam para a substância branca subcortical. O axônio pode dar origem a ramos colaterais à medida que desce pelo córtex. As células piramidais usam o aminoácido excitatório, glutamato ou aspartato, como neurotransmissor. As células estelares frequentemente chamadas **células granulares,** são interneurônios. Elas têm soma pequeno e numerosos dendritos ramificados, apesar de muitas delas terem um dendrito apical e, assim, se assemelharem a pequenas células piramidais. Algumas são interneurônios excitatórios; essas células são abundantes na camada IV do córtex (ver adiante). Seus axônios permanecem na mesma região cortical e, frequentemente, ascendem para as camadas supragranulares. Outras células estelares são interneurônios inibidores, que usam o ácido γ-aminobutírico (GABA) como neurotransmissor.

Citoarquitetura das Camadas Corticais

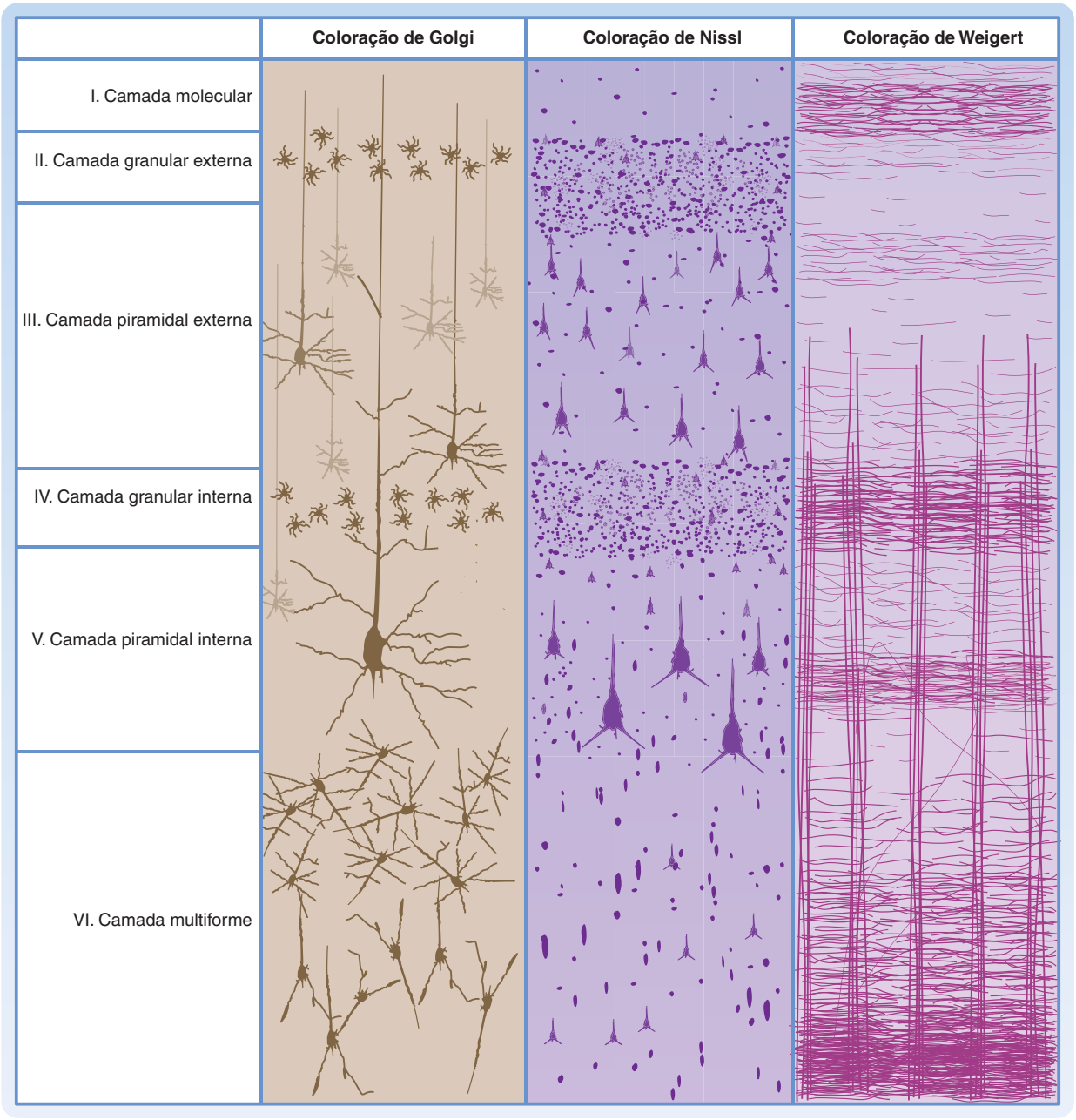
Cada uma das seis camadas apresenta conteúdo celular característico (Fig. 10-2). A camada I (camada molecular) tem poucos corpos neuronais; ao contrário, contém, principalmente, terminais de axônios e sinapses com os dendritos. A camada II (camada granular externa) contém, principalmente, células estelares. A camada III (camada piramidal externa) contém, de modo especial, células piramidais pequenas. A camada IV (camada granular interna) contém células estelares, especialmente, do tipo excitatório. A camada V (camada piramidal interna) é dominada pelas grandes células piramidais. Essas células são a principal fonte de fibras corticais eferentes para a maioria das regiões subcorticais. A camada VI (camada multiforme) contém células piramidais, fusiformes e outros tipos celulares. Essa camada também é origem importante de fibras corticais eferentes, que se dirigem para os núcleos do tálamo.

Fibras Corticais Aferentes e Eferentes

Fibras talamocorticais aferentes dos núcleos talâmicos com projeções corticais específicas (mapeadas topograficamente) terminam, principalmente, nas camadas III, IV e VI. Os neurônios, em outros núcleos talâmicos (especialmente os que transportam informações da formação reticular), se projetam difusamente e terminam nas camadas I e VI.

Diversos núcleos não-talâmicos de projeção difusa (incluindo o núcleo basal de Meynert, o lócus cerúleo e o núcleo dorsal da rafe) se projetam para todas as camadas corticais. Essas projeções, associadas às projeções do tálamo para as camadas I e VI, são responsáveis pela modulação global da atividade cortical, talvez associadas às alterações de estado (p. ex., dormir ou acordar).

Os axônios corticais eferentes se originam das células piramidais. As células piramidais das camadas II e III se projetam para outras camadas corticais, ipsilaterais ou contralaterais pelo corpo caloso. As células piramidais da camada V se projetam por diversas vias descendentes e têm alvos sinápticos na medula, no tronco cerebral, no estriado e no tálamo. As células piramidais da camada VI formam as projeções corticotalâmicas para os núcleos talâmicos com projeções



● **Figura 10-2.** Pequena área do neocórtex corada com três métodos diferentes. A coloração de Nissl (*centro*) mostra os corpos celulares de todos os neurônios e revela como os diversos tipos celulares são distribuídos nas seis camadas. A coloração de Golgi (*esquerda*) dá, apenas, amostra da população de neurônios, mas revela detalhes dos dendritos. A coloração de Weigert para a mielina (*direita*) mostra feixes verticais de axônios entrando e saindo do córtex e fibras horizontais que interconectam os neurônios de uma das camadas. (De Brodmann K: Vergleichende Lokalisation lehre der Grosshirnrinde in ihren prinzipien Dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig, Germany, JA Barth, 1909.)

corticais específicas. Interconexões talamocorticais e corticotalâmicas recíprocas provavelmente fazem contribuições importantes para o eletroencefalograma (EEG) (ver adiante).

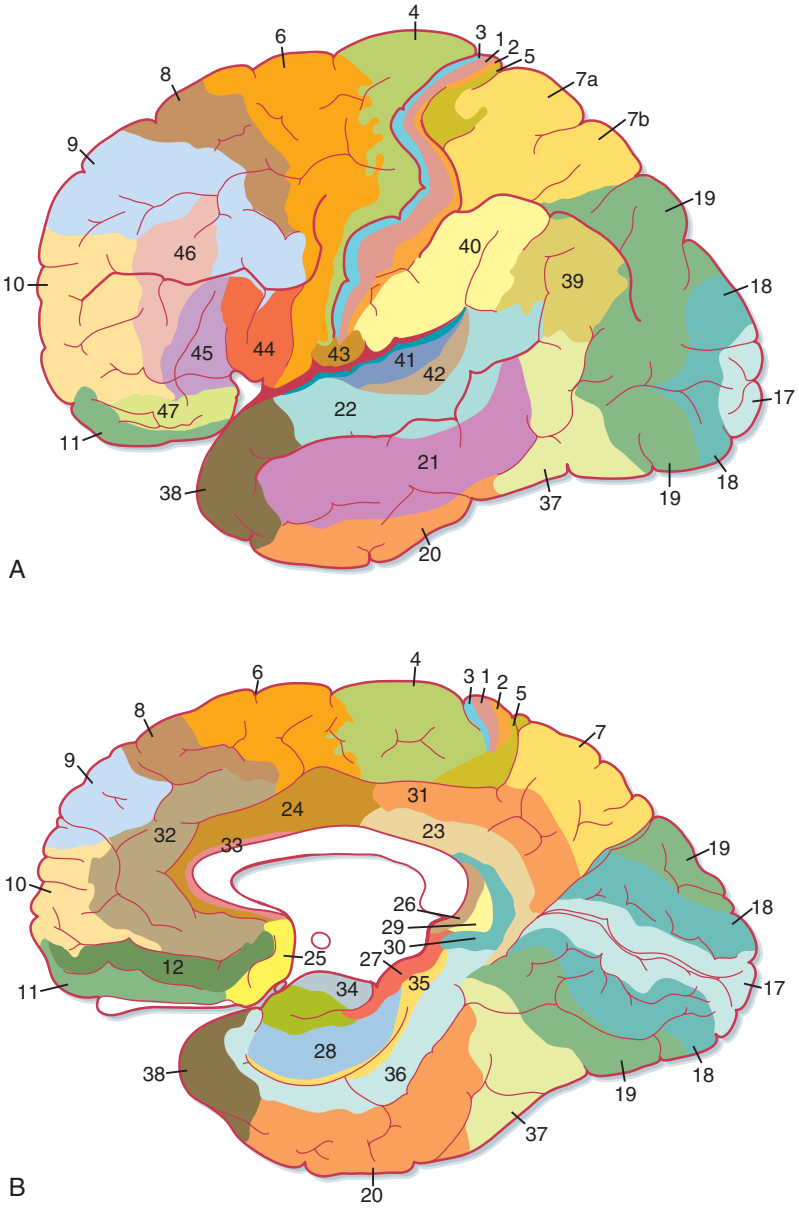
Variações Regionais na Estrutura do Neocórtex

Com base nas diferenças da citoarquitetura, pode-se reconhecer diversas subdivisões do neocórtex. A maior parte do cérebro tem seis camadas distintas. As áreas motoras primárias e pré-motora são, ocasionalmente, chamadas **córtex agranular.** Essa denominação é incorreta porque todas as áreas do cérebro, incluindo as áreas motoras, têm porcentagens iguais de células piramidais e não-piramidais (≈75% *versus* 25%). Entretanto, nas áreas motoras frontais, as células não-piramidais não estão agrupadas, formando camadas "agranulares". Além do mais, interneurônios inibidores localizados têm participação importante na organização somatotópica do córtex motor primário (Capítulo 9).

De fato, o córtex motor primário é caracterizado pela presença das maiores células piramidais do córtex, chamadas **células de Betz.** Essas enormes células têm axônios que contribuem para os tratos corticoespinais e o tamanho de seu soma (diâmetro > 150 μm) é necessário para a manutenção metabólica de seu axoplasma (note que a maioria dos axônios corticoespinais são provenientes de células piramidais porque as células de Betz representam menos de 5% de todas as fibras corticoespinais).

Outro tipo de córtex tem camada IV muito proeminente, sendo, portanto, chamado **córtex granular.** Por ser dominado pelas células estelares, vistas na camada IV da Figura 10-2, ele é especializado no processamento das informações aferentes. Portanto, esse tipo de córtex é encontrado em áreas que recebem estímulos aferentes: o córtex somatossensorial (SI), córtex auditivo primário e o córtex visual primário (estriado). O córtex estriado tem esse nome devido à fina camada horizontal de axônios proeminente na camada IV, conhecida como **estria de Gennari.**

A maior parte das outras regiões do córtex apresenta variações menos intensas e, geralmente, apresenta gradação da morfologia de um tipo de camada para outra quando se examinam áreas adjacentes do córtex. Com base na análise extensiva da citoarquitetura, Brodmann dividiu o córtex em 52 áreas distintas (Fig. 10-3). Áreas citadas frequentemente incluem as **áreas 3, 1** e **2** (o córtex SI do giro pós-central); **área 4** (córtex motor primário do giro pré-central); **área 6** (córtex pré-motor e suplementar); **áreas 41** e **42** (córtex auditivo primário, no giro temporal superior) e **área 17** (córtex visual primário, cuja maior parte encontra-se na superfície medial do lobo occipital). Estudos detalhados confirmaram que as áreas de Brodmann são, de fato, bem diferentes em relação a suas interconexões e funções, mas estudos mais recentes demonstraram que existe certa plasticidade tanto no tamanho das áreas quanto na sua organização interna (ver adiante).



● **Figura 10-3.** Áreas de Brodmann no córtex cerebral humano. (Reproduzido de Crosby EC et al: Correlative Anatomy of the Nervous System. New York, Macmillan, 1962.)

Arquicórtex e Paleocórtex

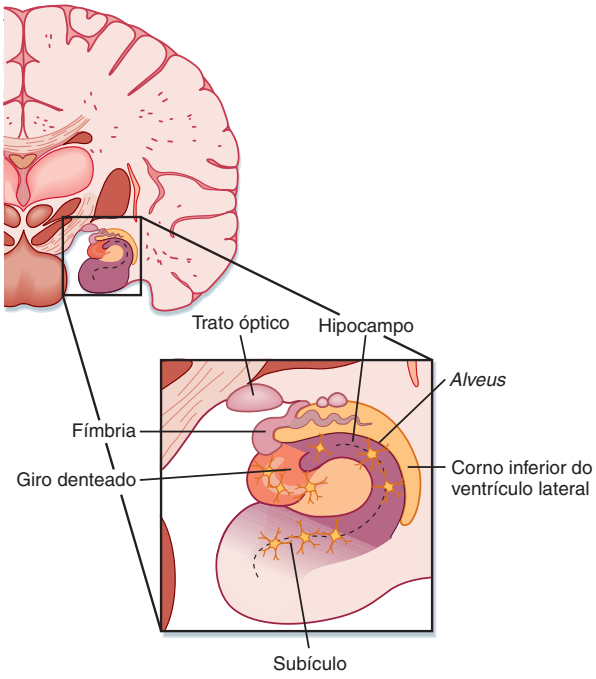
Cerca de 10% do córtex humano são formados por arquicórtex e paleocórtex. A estrutura do arquicórtex apresenta três camadas; o paleocórtex, de quatro a cinco camadas. O paleocórtex fica localizado na divisão entre o arquicórtex e neocórtex.

Formação Hipocâmpica

Nos humanos, a formação hipocâmpica faz parte do arquicórtex. Ela está dobrada dentro do lobo temporal e só pode ser vista quando o cérebro é dissecado. A formação hipocâmpica tem diversas partes, incluindo o hipocampo (corno de Ammon ou *cornu ammonis*), o giro denteado e o subículo. Essas divisões são bem demarcadas em secção transversal da formação hipocâmpica (Fig. 10-4).

O hipocampo tem três camadas: molecular, de células piramidais e polimórficas. Elas são semelhantes às camadas I, V e VI do neocórtex. A dobra do hipocampo dá aparência invertida porque a substância branca encontra-se na superfície do ventrículo lateral (Fig. 10-4). A substância branca que cobre o hipocampo é chamada de *alveus* e contém fibras aferentes e eferentes do hipocampo. Os axônios do alveus se continuam como um feixe de fibras nervosas chamado **fímbria,** que é contínuo com o fórnix.

A formação hipocâmpica recebe suas principais informações do córtex entorrinal do giro para-hipocâmpico. É importante o fato de que conexões recíprocas são formadas entre as células piramidais do hipocampo e (1) os núcleos septais e o corpo mamilar por meio do fórnix e (2) a formação hipocâmpica contralateral, por meio do fórnix e da comissura hipocâmpica. O hipocampo é componente importante do circuito de Papez (Capítulo 11)



● **Figura 10-4.** A formação hipocâmpica fica na parte medial do lobo temporal e apresenta protuberância para o corno inferior do ventrículo lateral. Seus principais componentes incluem o hipocampo, o giro denteado e o subículo, que são áreas de arquicórtex com três camadas. A fímbria é a principal via de saída dos impulsos da região hipocâmpica para o corpo mamilar e os núcleos septais.

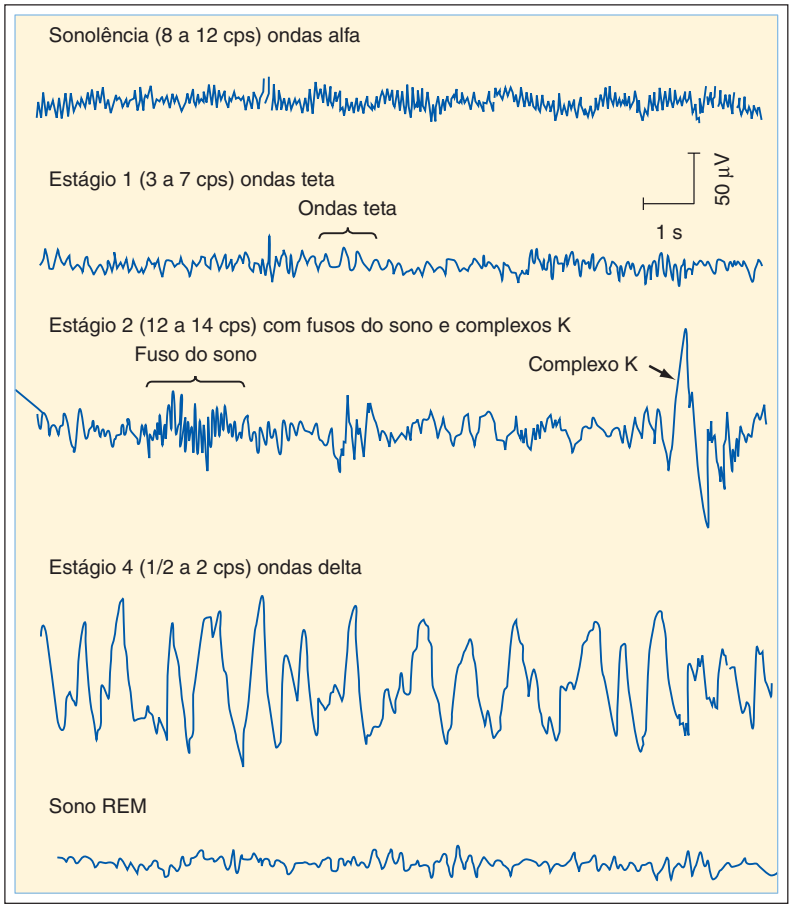
FUNÇÕES SUPERIORES DO SISTEMA NERVOSO

O Eletroencefalograma

O **EEG** é o registro da atividade elétrica neuronal que pode ser feita do córtex cerebral por meio de eletródios colocados no crânio. No **eletrocorticograma,** a atividade elétrica do córtex é registrada por meio de eletródios colocados na superfície do cérebro. Os dois são chamados de **potencial de campos** porque detectam o campo elétrico gerado por grandes grupos de neurônios relativamente distantes. As ondas do EEG são derivadas de potenciais sinápticos excitatórios e inibidores que ocorrem nos neurônios corticais em decorrência de estímulos talamocorticais e de outros estímulos, sendo produzidos, principalmente, por correntes extracelulares que fluem, verticalmente pelo córtex durante a geração de potenciais sinápticos nas células piramidais. Os potenciais registrados no EEG são relativamente grandes (aproximadamente 100 μV) e refletem a atividade de muitas células piramidais, dispostas com seus dendritos apicais alinhados em paralelo para formar fina camada de dipolar. Um pólo dessa camada está orientado na direção da superfície cortical e o outro, na direção da substância branca subcortical. Note que o sinal de onda do EEG não indica se as células piramidais estão sendo excitadas ou inibidas. Por exemplo, potencial negativo no EEG pode ser gerado na superfície do crânio (ou córtex) pela excitação dos dendritos apicais ou pela inibição dos somas próximos. Por outro lado, uma onda positiva no EEG pode ser produzida pela inibição dos dendritos apicais ou pela excitação dos somas próximos. Apesar de breve onda no EEG ser, algumas vezes, chamada de **ponta,** esse termo não se refere aos potenciais de ação porque as correntes extracelulares associadas aos potenciais de ação são muito pequenas, muito rápidas e assincrônicas para serem registradas pelos eletródios do EEG.

Nos estudos em humanos, o EEG é registrado por grade padronizada de áreas de registro. Assim, os EEGs podem ser registrados, aproximadamente, nos mesmos locais em momentos diferentes em um indivíduo ou de locais análogos em indivíduos diferentes. O EEG é ferramenta diagnóstica importante na neurologia clínica, sendo particularmente útil em pacientes com epilepsia.

O EEG normal consiste em ondas de diversas frequências. As frequências dominantes dependem de diversos fatores, incluindo o estado da consciência, da idade do indivíduo, da localização dos eletródios de registro e da presença ou ausência de fármacos ou doenças. Quando o adulto normal acordado está relaxado, com os olhos fechados, as frequências dominantes registradas no EEG nos lobos parietal e occipital são de, aproximadamente, 8 a 13 Hz, o **ritmo alfa.** Se for solicitado ao indivíduo que abra seus olhos, o EEG fica menos sincronizado e a frequência dominante varia de 13 a 30 Hz, o chamado **ritmo beta.** Os **ritmos delta** (0,5 a 4 Hz) e **teta** (4 a 7 Hz) são observados durante o sono (ver discussão adiante) (Fig. 10-5).



● **Figura 10-5.** EEG durante o período de sonolência e os estágios 1, 2 e 4 de movimentos lentos dos olhos (sono não-REM) e o sono REM. (Modificado de Shepherd GM: Neurobiology. London, Oxford University Press, 1983.)

Potenciais Evocados

Pode-se desencadear alteração no EEG, chamada **potencial cortical evocado,** por meio de um estímulo. O melhor registro do potencial cortical evocado é feito na parte do crânio localizada sobre a área ativada. Por exemplo, estímulo visual resulta em potencial cortical evocado cujo registro é melhor sobre o osso occipital, enquanto o potencial somatossensorial evocado é registrado com mais eficácia perto da junção entre os ossos frontal e parietal. Os potenciais evocados refletem a atividade de grande número de neurônios. Eles também podem refletir a atividade em estruturas subcorticais.

Os potenciais evocados são pequenos se comparados à amplitude das ondas do EEG. Entretanto, seu tamanho aparente pode ser acentuado pelo processo chamado de **média do sinal** (*signal averaging*). Nesse processo, o estímulo é repetido e os EEGs são registrados durante cada tentativa. Em cada repetição do estímulo, o potencial evocado ocorre em intervalo fixo após o estímulo. Entretanto, o EEG pode mostrar deflexão positiva ou negativa nas diversas tentativas durante o tempo de ocorrência do potencial evocado. Na média do sinal, a média dos potenciais evocados é feita eletronicamente. A associação aleatória das ondas do EEG com o estímulo resulta em seu cancelamento, enquanto os potenciais evocados se somam.

Ciclo Sono-Vigília

Sono e vigília estão entre as diversas funções do corpo que mostram periodicidade **circadiana** (em torno de 1 dia). O ciclo sono-vigília tem periodicidade endógena de cerca de 25 horas, mas normalmente fica presa ao ciclo dia-noite. Entretanto, essa fixação pode ser alterada quando o indivíduo está isolado do meio ambiente, ou por mudanças de fusos horários (*jet lag*).

Alterações características do EEG podem ser correlacionadas com variações comportamentais durante o ciclo sono-vigília. A atividade das **ondas beta** predomina nos indivíduos acordados. Considera-se que o EEG esteja **dessincronizado;** ele apresenta atividade de baixa voltagem e alta frequência. Em indivíduos relaxados, com os olhos fechados, o EEG é dominado por **ondas alfa** (Fig. 10-5). Pessoa que começa a dormir passa, sequen-

NA CLÍNICA

Potenciais evocados são usados clinicamente para avaliar a integridade da via sensorial, pelo menos, no nível da área primária de recepção sensorial. Esses potenciais podem ser registrados em indivíduos comatosos, bem como em bebês muito novos, para permitir seu exame sensorial. As partes iniciais do potencial auditivo evocado refletem, potencialmente, a atividade no tronco cerebral; portanto, esse potencial evocado pode ser usado para avaliar a função das estruturas do tronco cerebral.

cialmente, por quatro estágios do **sono de ondas lentas,** (referidos como estágio 1 a 4), em período de 30 a 45 minutos (Fig. 10-5). No estágio 1, as ondas alfa estão entremeadas por ondas de menor frequência (3 a 7 Hz), chamadas **ondas teta.** No estágio 2, o EEG fica ainda mais lento, mas a atividade de ondas lentas é interrompida por **fusos do sono,** que representam salvas de atividade de 12 a 14 Hz, e por grandes **complexos K** (potenciais grandes e lentos). O estágio 3 do sono está associado às **ondas delta,** que ocorrem em frequências de 0,5 a 2 Hz, e a fusos do sono ocasionais. O estágio 4 é caracterizado pelas ondas delta.

Durante o sono de ondas lentas os músculos do corpo relaxam, mas a postura é ajustada intermitentemente. A frequência cardíaca e a pressão sanguínea diminuem e a motilidade gastrointestinal aumenta. A facilidade com que os indivíduos podem ser acordados diminui progressivamente à medida que passam por esses estágios do sono. Ao acordarem, os indivíduos passam pelos estágios do sono no sentido inverso.

A cada 90 minutos, aproximadamente, o sono de ondas lentas muda para uma forma diferente de sono, chamado de sono de **movimentos rápidos dos olhos (REM).** No sono REM, o EEG perde novamente sua sincronização. A atividade de baixa voltagem e frequência rápida do sono REM é semelhante ao EEG do indivíduo acordado (Fig. 10-5, *traçado inferior*). A semelhança do EEG com o de indivíduo acordado e a dificuldade para acordar a pessoa sugeriu o termo **sono paradoxal** para esse tipo de sono. O tônus muscular é completamente perdido, mas ocorrem contrações fásicas em diversos músculos, especialmente nos músculo oculares. Os movimentos rápidos dos olhos são a base do nome desse tipo de sono. Também ocorrem diversas alterações autonômicas. Perde-se a regulação da temperatura e ocorre meiose. Pode ocorrer ereção do pênis durante esse tipo de sono. A frequência cardíaca, a pressão arterial e a frequência respiratória mudam intermitentemente. Diversos episódios de sono REM ocorrem todas as noites. Apesar de ser difícil acordar a pessoa do sono REM, o despertar interno é frequente. A maioria dos sonhos ocorre durante o sono REM.

A proporção entre o sono de ondas lentas (não-REM) e o sono REM varia com a idade. Os recém-nascidos passam cerca de metade do seu sono na fase REM, enquanto pessoas idosas têm pouco sono REM. Cerca de 20% a 25% do sono de adultos jovens correspondem ao sono REM.

O mecanismo do sono não é inteiramente conhecido. A estimulação da formação reticular do tronco cerebral em grande região, conhecida como o **sistema de ativação reticular,** causa o despertar e atividade rápida e de baixa voltagem no EEG. Acreditava-se que o sono fosse causado por redução no nível de atividade no sistema de ativação reticular. Entretanto, quantidade substancial de dados, incluindo as observações de que a anestesia da porção inferior do tronco cerebral leva ao despertar e a estimulação do bulbo próximo ao núcleo do trato solitário pode induzir o sono, sugerem que o sono seja processo ativo. Pesquisadores têm tentado relacionar os mecanismos do sono a redes no tronco cerebral que usam determinados neurotransmissores, incluindo a serotonina, a norepinefrina e a acetilcolina, porque manipulações nos níveis desses transmissores no cérebro afetam o ciclo sono-vigília. Entretanto, a explicação neuroquímica detalhada dos mecanismos neurais do sono ainda não está disponível.

NA CLÍNICA

O objetivo do sono ainda não está estabelecido. Entretanto, ele deve ser muito, valioso porque boa parte da vida está envolvida com o sono e a falta dele pode ser debilitante. Distúrbios do ciclo sono-vigília medicamente importantes incluem a **insônia,** a **micção noturna,** o **sonambulismo,** a **apneia do sono** e a **narcolepsia.**

A fonte da periodicidade circadiana no cérebro parece ser o núcleo supraquiasmático do hipotálamo. Esse núcleo recebe projeções da retina e seus neurônios parecem formar um relógio biológico que se adapta ao ciclo luz-escuridão. A destruição do núcleo supraquiasmático interrompe diversos ciclos biológicos, incluindo o ciclo sono-vigília.

Dominância Cerebral e Linguagem

Na maioria das pessoas, o hemisfério esquerdo do cérebro é o **hemisfério dominante** no que diz respeito à linguagem. Essa dominância foi demonstrada (1) pelos efeitos de lesões no hemisfério esquerdo que podem produzir déficits de linguagem **(afasia)** e (2) pela afasia transitória (e incapacidade para falar ou escrever) que ocorre quando anestésico de curta duração é injetado na artéria carótida esquerda. Lesões no hemisfério direito e a injeção de anestésico na artéria carótida direita, na maioria das pessoas, não afetam substancialmente a linguagem. Por exemplo, o fato de a pessoa ser canhota demonstra dominância sensorial-motora do hemisfério direito, mas na maioria das pessoas canhotas o hemisfério esquerdo ainda é o hemisfério dominante para a linguagem. Diferenças no tamanho da área, chamada **plano temporal,** localizada no assoalho da fissura lateral, se correlacionam com a dominância da linguagem. O plano temporal esquerdo é maior do que o direito.

Diversas áreas no hemisfério esquerdo estão envolvidas na linguagem. A **área de Wernicke** é grande área centrada na parte posterior do giro temporal superior por trás do córtex auditivo. Outra área importante da linguagem, a **área de Broca,** fica na parte posterior do giro frontal inferior, próximo à área de representação da face, no córtex motor. Lesão da área de Wernicke resulta em **afasia receptiva,** na qual o indivíduo tem dificuldade de entender a linguagem falada e escrita; entretanto, a produção da linguagem permanece fluente, mas sem sentido. Por outro lado, a lesão da área de Broca causa **afasia expressiva,** em que os indivíduos apresentam dificuldade na fala e na escrita, apesar de entenderem a linguagem relativamente bem.

Pessoa com afasia receptiva pode não apresentar quaisquer alterações auditivas ou visuais, enquanto uma que apresente afasia expressiva pode apresentar controle motor normal dos músculos responsáveis pela fala ou escrita. Consequentemente, a afasia não depende de déficit sensorial ou capacidade motora; ela representa a incapacidade de traduzir a informação sensorial codificada da linguagem em conceitos e/ou vice-versa.

NA CLÍNICA

O EEG se torna anormal em muitas condições patológicas. Por exemplo, durante o coma, o EEG é dominado pela atividade delta. A **morte cerebral** é definida por um EEG plano.

A **epilepsia** frequentemente causa anormalidades no EEG. Existem diversas formas de epilepsia e a Figura 10-6 mostra exemplos de padrões do EEG em alguns desses tipos. As convulsões epilépticas podem ser parciais ou generalizadas.

Uma das formas de epilepsia parcial se origina no córtex motor e resulta em contrações localizadas dos músculos contralaterais. As contrações podem se disseminar para outros músculos; essa disseminação segue a sequência somatotópica do córtex motor (Capítulo 9). Essa progressão estereotípica é chamada de **marcha jacksoniana.** Convulsões parciais complexas (que podem ocorrer na **epilepsia psicomotora**) se originam em estruturas límbicas do lobo temporal e resultam em alucinações e atividade motora aparentemente proposital. Durante e entre os episódios de convulsões focais, registros feitos no couro cabeludo podem mostrar EEG com picos (Fig. 10-6, *C* e *D*).

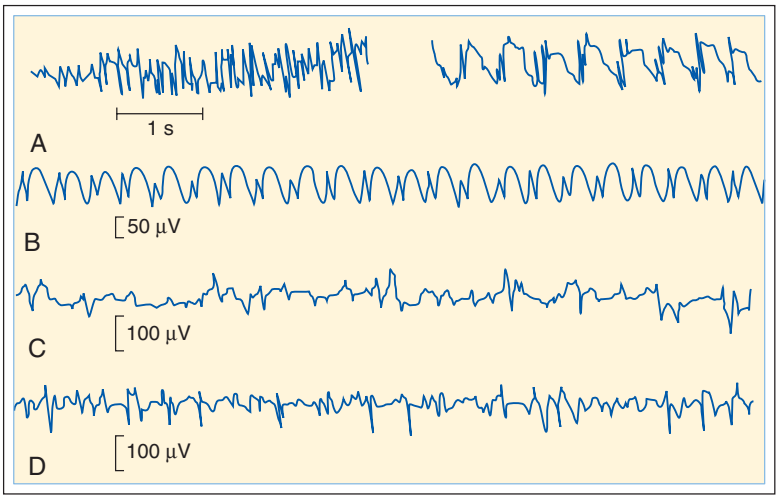
Convulsões generalizadas envolvem grandes áreas do cérebro e perda da consciência. Os dois tipos principais incluem a epilepsia **pequeno mal (*petit mal*)** e **grande mal.** No pequeno mal, ocorre perda transitória da consciência e o EEG apresenta **atividade de ondas** (Fig. 10-6, *B*). No grande mal, o paciente perde a consciência por um período mais prolongado e pode cair no chão, se estiver em pé, quando as convulsões se iniciam, A convulsão começa com aumento generalizado do tônus muscular **(fase tônica)** seguido por série de movimentos espasmódicos **(fase clônica).** Pode haver perda de controle dos esfíncteres anal e urinário. O EEG mostra atividade epiléptica generalizada (Fig. 10-6, *A*).

As pontas no EEG que ocorrem entre os episódios convulsivos são chamadas de **pontas intericatais.** Eventos semelhantes podem ser estudados experimentalmente. Essas pontas se originam de despolarizações abruptas e de longa duração, chamadas de **desvios da despolarização,** que desencadeiam potenciais de ação repetitivos nos neurônios corticais. Esses desvios de despolarização refletem diversas alterações nos focos epilépticos. Elas incluem potenciais de ação dendríticos regenerativos mediados pelo Ca^{++} nos neurônios corticais e redução nas interações inibidoras nos circuitos corticais. Potenciais do campo elétrico e a liberação de K^+ e aminoácidos excitatórios pelos neurônios hiperativos também podem contribuir para o aumento da excitabilidade cortical.

Portanto, as expressões "afasia motora" e "afasia sensorial" são enganadoras. Entretanto, lesões no hemisfério dominante podem ser suficientemente grandes para causar formas mistas de afasia, bem como alterações sensoriais ou paralisia de alguns músculos usados para expressar a linguagem. Por exemplo, a lesão da parte do córtex motor que representa a face resultaria na incapacidade de manipular o aparelho motor necessário para a fala (cordas vocais, língua e lábios) e, consequentemente, causaria fala incompreensível devido à disartria, déficit mecânico. No entanto, esse indivíduo seria capaz de escrever se o córtex motor para o membro superior não estivesse afetado.

Transferência Inter-hemisférica

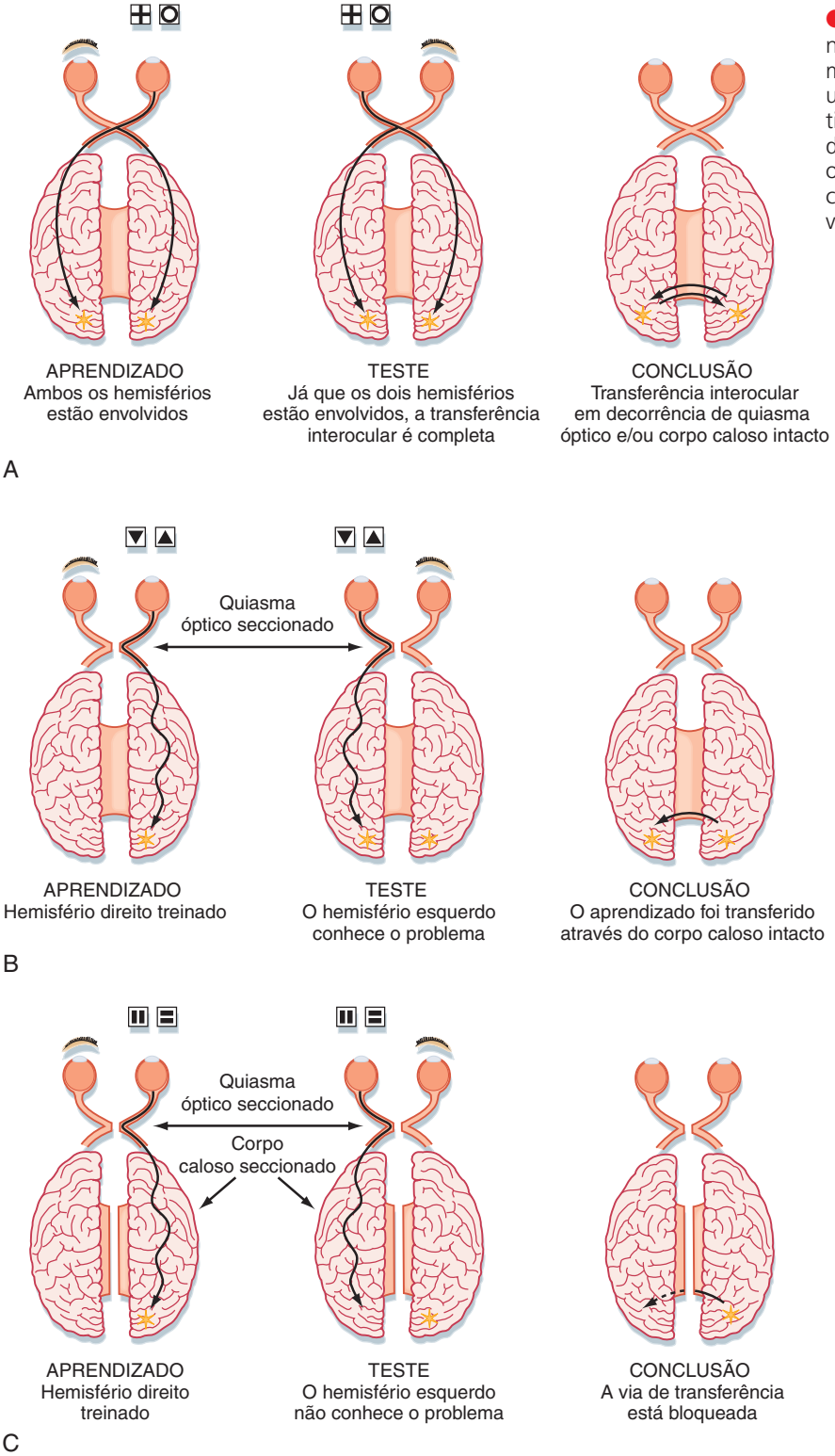
Os dois hemisférios cerebrais podem funcionar independentemente, como no caso da linguagem. Entretanto, as informações devem ser transferidas entre os hemisférios para coordenar a atividade nos dois lados do corpo. Em outras palavras, cada hemisfério deve saber o que o outro está fazendo. Boa parte da informação é transmitida entre os dois hemisférios pelo corpo calo-



● **Figura 10-6.** Anormalidades do EEG em diversas formas de epilepsia. **A,** EEG, durante as fases tônica (*esquerda*) e clônica (*direita*) do grande mal. **B,** Componentes de ponta-ondas do pequeno mal. **C,** EEG na epilepsia do lobo temporal. **D,** Convulsão focal. (Reproduzido de Eyzaguirre C, Fidone SJ: Physiology of the Nervous System, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 1975.)

so, apesar de parte dela ser transmitida por meio de outras comissuras (p. ex., a comissura anterior ou a comissura hipocâmpica).

A Figura 10-7, *A*, apresenta experimento que mostra a importância do corpo caloso para a transferência inter-hemisférica das informações. Um animal com o quiasma óptico e corpo caloso intactos e o olho esquerdo fechado aprende tarefa de discriminação visual (Fig. 10-7, *A*). A informação é transmitida para os dois hemisférios por meio de conexões bilaterais, feitas pelo quiasma óptico, pelo corpo caloso ou de ambos. Quando o animal é testado com o olho esquerdo aberto e o direito fechado (Fig. 10-7, *A, centro*) a tarefa ainda pode ser realizada, pois os dois hemisférios aprenderam a tarefa. Se o quiasma óptico for seccionado antes de o animal ser treinado, o resultado é o mesmo (Fig. 10-7,



● **Figura 10-7.** Papel do corpo caloso na transferência inter-hemisférica da informação visual. **A,** O aprendizado envolve um olho. A discriminação depende da distinção entre uma cruz e um círculo. **B,** A discriminação é feita entre triângulos com o ápice para cima ou para baixo. **C,** A discriminação, nesse caso, é feita entre barras verticais e horizontais.

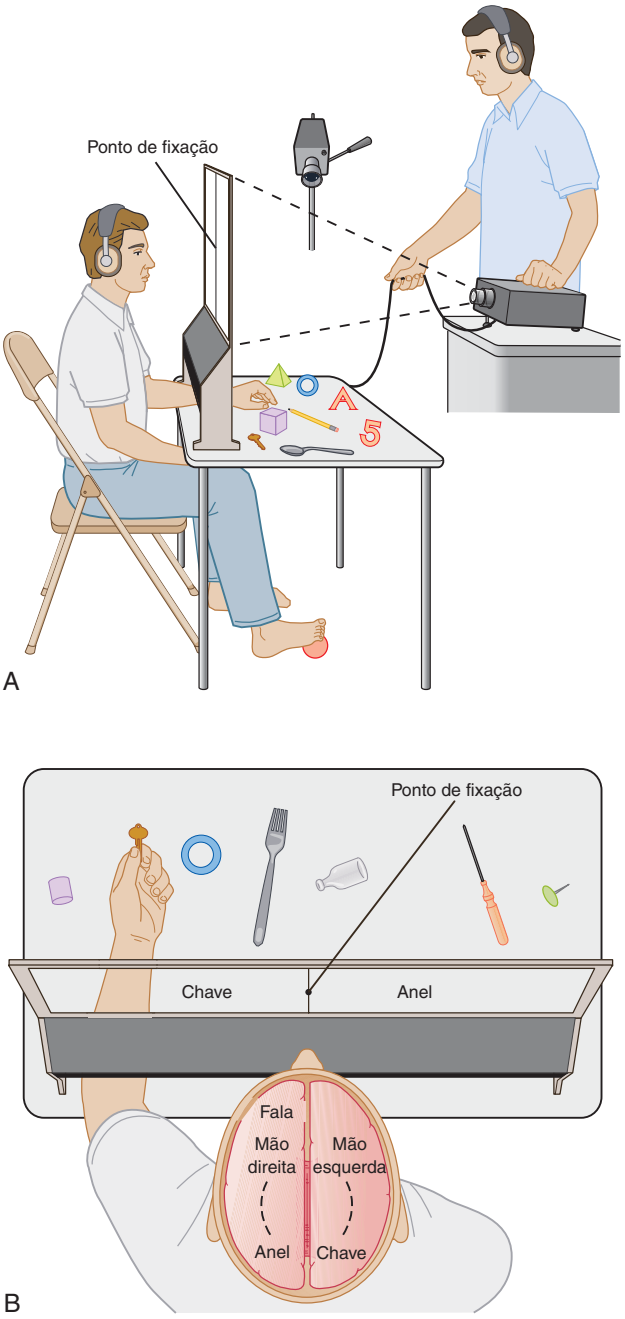
B). A informação é, provavelmente, transferida entre os dois hemisférios pelo corpo caloso. Isso pode ser confirmado cortando-se o quiasma óptico e o corpo caloso antes de treinar o animal (Fig. 10-7, *C*). Assim, a informação não é transferida e cada hemisfério deve aprender a tarefa independentemente.

Experimento semelhante foi realizado em seres humanos submetidos a secção do corpo caloso para evitar a disseminação inter-hemisférica de epilepsia (Fig. 10-8). O quiasma óptico permaneceu intacto. O direcionamento da informação visual para um dos hemisférios foi possível pedindo-se que o paciente fixasse sua visão em ponto em uma tela. A imagem do objeto foi mostrada em um lado do ponto de fixação, de forma que a informação visual sobre a foto só atingisse o hemisfério contralateral. Uma abertura sob a tela permitia que o paciente manipulasse os objetos que não podiam ser vistos. Os objetos incluíam os mostrados nas fotos projetadas. Indivíduos normais eram capazes de localizar o objeto correto com qualquer uma das mãos. Porém, os pacientes em que o corpo caloso foi seccionado só podiam localizar o objeto correto com a mão ipsilateral à imagem projetada (contralateral ao hemisfério que não recebeu a informação visual). A informação visual deve ter tido acesso às áreas somatossensoriais e motoras do córtex para que a mão explorasse e reconhecesse o objeto correto. Com o corpo caloso seccionado, as áreas visuais e motoras só estão interconectadas no mesmo lado do cérebro.

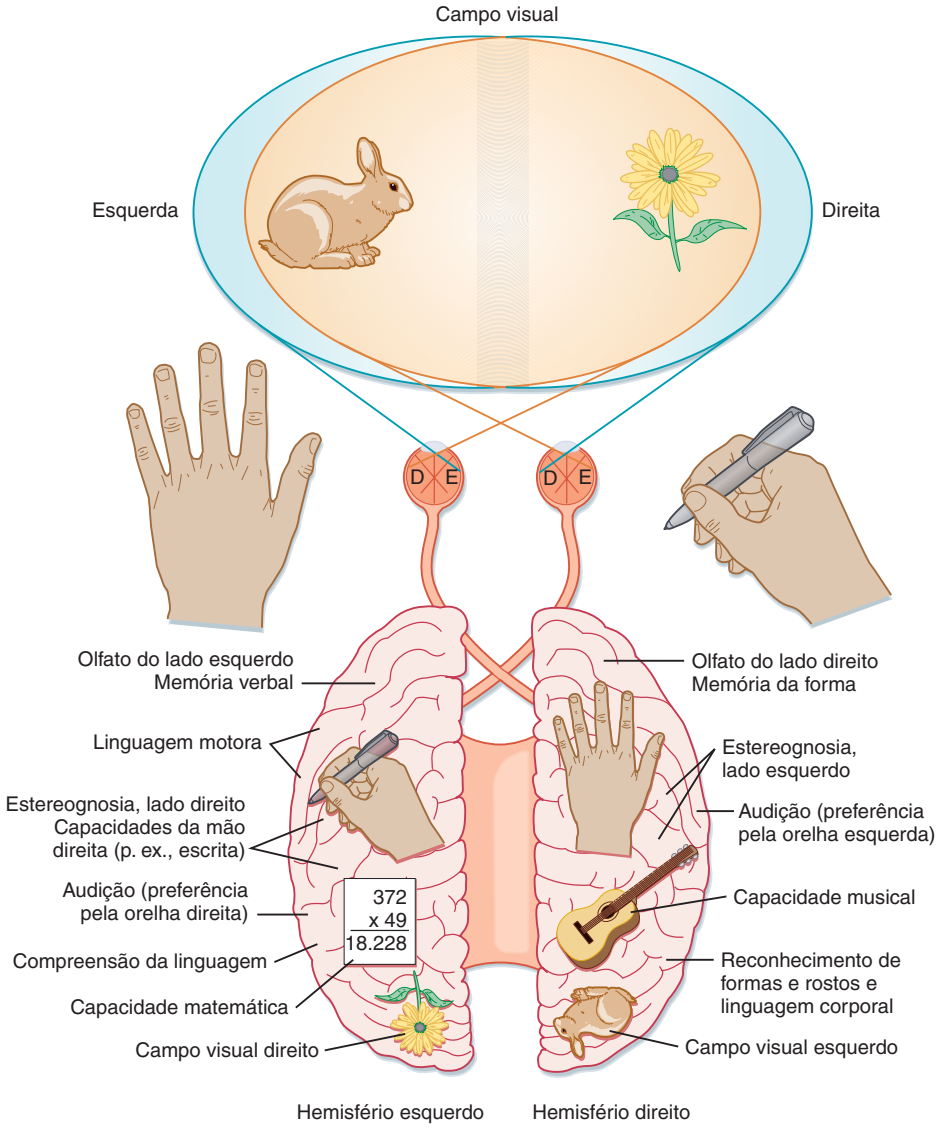
Em outro teste, foi pedido ao paciente que identificasse verbalmente o objeto visto na foto. O paciente apresentava resposta verbal correta à imagem projetada à direita do ponto de fixação e, portanto, a informação visual só atingiu o hemisfério esquerdo (dominante para a linguagem). Entretanto, o paciente não podia identificar verbalmente a foto apresentada ao campo visual esquerdo, de forma que a informação visual alcançou apenas o hemisfério direito.

Observações semelhantes podem ser feitas em pacientes com o corpo caloso seccionado quando formas diferentes de estímulos são usadas. Por exemplo, quando se dava comando verbal a esses pacientes para que levantassem o braço direito, eles o faziam sem dificuldade. Os centros de linguagem, no hemisfério esquerdo, mandam sinais para as áreas motoras ipsilaterais e esses sinais produziam o movimento do braço direito. Porém, os mesmos pacientes eram incapazes de responder ao comando para levantarem seu braço esquerdo. As áreas de linguagem no lado esquerdo não podem influenciar as áreas motoras à direita, a não ser que o corpo caloso esteja intacto. Estímulos somatossensoriais aplicados ao lado direito do corpo podem ser descritos pelos pacientes com o corpo caloso seccionado, mas não podem descrever os mesmos estímulos aplicados no lado esquerdo do corpo. A informação que chega às áreas somatossensoriais no lado direito do córtex não podem chegar às áreas da linguagem se o corpo caloso for seccionado.

As capacidades funcionais dos dois hemisférios podem ser comparadas explorando-se o desempenho de indivíduos com o corpo caloso seccionado. Esses pacientes apresentam desempenho melhor na solução de quebra-cabeças tridimensionais com o hemisfério direito do que com o hemisfério esquerdo, sugerindo que o hemisfério direito tem funções especializadas para tarefas espaciais. Outras funções que parecem estar mais associadas ao hemisfério direito do que com o esquerdo incluem a expressão facial, a linguagem corporal e a entonação da fala (Flg. 10-9). O corpo caloso promove a coordenação entre os dois hemisférios. Pacientes com o corpo caloso seccionado não apresentam coordena-



● **Figura 10-8.** Testes em um paciente com o corpo caloso seccionado. **A,** O paciente fixa o olhar em ponto da tela de projeção e fotos são projetadas em um dos lados do ponto de fixação. A mão pode palpar objetos que correspondem às imagens projetadas, mas esses objetos não podem ser vistos. **B,** Resposta da mão esquerda à foto de chave na metade esquerda do campo visual. Entretanto, a resposta verbal é que o paciente viu uma foto de um anel. (Reproduzido de Sperry RW. In Schmitt FO, Worden FG [eds]: The Neurosciences: Third Study Program. Cambridge, MIT Press, 1974.)



● **Figura 10-9.** Ilustração esquemática das especializações funcionais dos hemisférios esquerdo e direito que ocorrem nos pacientes após a secção do corpo caloso. (Modificado de Siegel A, Sapru HN: Essential Neuroscience, 5ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.)

ção. Por exemplo, quando eles estão se vestindo, uma das mãos pode abotoar a camisa enquanto a outra tenta desabotoar. A observação desses pacientes indica que os dois hemisférios podem atuar independentemente quando não estão mais interconectados, Porém, um hemisfério pode se expressar com a linguagem, enquanto o outro se comunica apenas de modo não verbal.

Aprendizado e Memória

O aprendizado e a memória são as principais funções dos níveis superiores do sistema nervoso. O aprendizado é o mecanismo neural pelo qual um indivíduo muda seu comportamento como resultado da experiência. A memória se refere ao mecanismo de armazenamento do que foi aprendido.

O circuito neural envolvido na memória e no aprendizado nos mamíferos é complexo; consequentemente é difícil de ser estudado. Abordagens alternativas incluem estudos em animais, especialmente nos sistemas nervosos mais simples dos invertebrados, análise das consequências funcionais de lesões e estudos anatômicos/fisiológicos no nível celular e das vias. Por exemplo, estudando-se o molusco marinho *Aplysia* foi possível isolar a conexão entre o neurônio sensorial e o neurônio motor, que mostra aspectos de **habituação** (aprendendo a não responder a estímulos insignificantes repetitivos), **sensibilização** (aumento da capacidade de resposta a estímulos inócuos que se seguem à apresentação de estímulo forte ou nocivo) e, até mesmo, **condicionamento associativo** (aprender a responder a evento previamente insignificante depois que foi associado a um estímulo significativo). No caso da habituação, a quantidade de transmissor liberado em respostas sucessivas se reduz gradualmente. A mudança envolve alteração da corrente de Ca^{++} que desencadeia a liberação de neurotransmissor. A causa dessa mudança é a desativação dos canais de Ca^{++} pré-sinápticos por potenciais de ação repetitivos. Também pode-se produzir habituação a longo prazo. Nesse caso, o número de terminais sinápticos e zonas ativas nos terminais restantes diminui.

Potenciação a Longo Prazo

Outro modelo de aprendizado é dado pelo fenômeno sináptico chamado de **potenciação a longo prazo (LTP).** A LTP foi estudada mais intensivamente, *in vitro*, em fatias de hipocampo. Entretanto, a LTP também tem sido descrita no neocórtex e em outras partes do sis-

NA CLÍNICA

Um dos exemplos mais impressionantes das diferenças inter-hemisféricas é o fenômeno de "negligência cortical", que é consequência de lesão no córtex parietal do hemisfério não-dominante, geralmente o direito. Nesses casos, o paciente ignora objetos e indivíduos em seu campo visual, desenha objetos incompletos à esquerda, nega que seu braço e perna esquerdos são seus e não veste o lado esquerdo do corpo. Ele também nega que tenha tais dificuldades **(anosognosia).** Apesar de responder ao toque e picada de agulha aplicados no lado esquerdo do seu corpo, ele não consegue identificar objetos colocados em sua mão esquerda. A lesão é adjacente a SI, assim como o córtex de associação visual, e sugere que essa região desempenhe papel especial na percepção da imagem corporal e do espaço extrapessoal imediato. Lesões semelhantes no lado dominante resultam apenas na perda de algumas somestesias de níveis mais elevados, como a agrafestesia (incapacidade de identificar caracteres desenhados na palma da mão) e astereognosia (incapacidade de identificar o objeto apenas pelo tato).

tema nervoso. A ativação repetitiva de via aferente para o hipocampo ou ativação repetitiva das conexões intrínsecas aumenta a resposta das células piramidais. As respostas aumentadas (a LTP) dura por várias horas *in vitro* (e, até mesmo, vários dias a semanas *in vivo*). As formas de LTP diferem dependendo do sistema sináptico. O mecanismo do aumento da eficácia sináptica parece envolver eventos pré-sinápticos e pós-sinápticos. Os neurotransmissores envolvidos na LTP incluem aminoácidos excitatórios que atuam nos receptores *N*-metil-aspartato (NMDA), cujas respostas estão associadas ao influxo de Ca^{++} no neurônio pós-sináptico. Vias de segundos mensageiros (incluindo as proteínas G, a cinase II dependente de Ca^{++}/calmodulina, a proteinocinase G e a proteinocinase C) também estão envolvidas e essas cinases causam desfosforilação proteica e alterações na capacidade de resposta dos receptores de neurotransmissores. Mensageiro retrógrado, talvez o óxido nítrico (ou monóxido de carbono), é liberado dos neurônios pós-sinápticos, para agir nos terminais pré-sinápticos, aumentando a liberação de transmissores. Genes imediatos-precoces também são ativados durante a LTP. Consequentemente, alterações da expressão de genes também podem estar envolvidas.

A **depressão a longo prazo (LTD)** é forma de plasticidade sináptica. A LTD tem sido estudada, mais extensivamente, no cerebelo, mas também ocorre no hipocampo e em outras regiões do sistema nervoso central (SNC). Alguns dos mesmos fatores responsáveis pela LTP, como o influxo de Ca^{++} e o mecanismo de ativação da transdução do sinal, também podem ser responsáveis pela indução da LTD.

Memória

Em relação aos estágios do armazenamento da memória, a distinção entre a **memória de curto prazo** e a **memória de longo prazo** é útil. Eventos recentes parecem ser armazenados na memória a curto prazo pela atividade neuronal continuada porque a memória a curto prazo persiste apenas por alguns minutos. A memória a curto prazo é usada, por exemplo, para lembrar um número de telefone depois de ligar para a telefonista. A memória a longo prazo pode ser subdividida em forma intermediária, que pode ser destruída, e em forma a longo prazo, que é difícil de ser afetada. A perda de memória pode ser causada por ruptura na própria memória ou pode resultar de interferências com o mecanismo de recuperação de informação da memória. A memória a longo prazo pode envolver alterações estruturais no sistema nervoso porque esse tipo de memória pode permanecer intacta mesmo após eventos que afetam a memória a curto prazo.

Os lobos temporais parecem ser particularmente importantes para a memória porque a remoção bilateral da formação hipocâmpica rompe severa e permanentemente a memória recente. As memórias a curto e a longo prazo não são afetadas, mas novas memórias a longo prazo não podem mais ser armazenadas. Portanto, os pacientes com tais déficits se lembram de eventos que ocorreram antes da cirurgia, mas não se lembram de novos eventos, mesmo após exposições múltiplas, e devem ser apresentados a seus terapeutas repetidamente. Essa é a perda da memória declarativa, que envolve a lembrança consciente de eventos pessoais, palavras e seus significados e história geral. Entretanto, esses pacientes ainda podem aprender algumas tarefas, porque retêm a memória relativa a procedimentos, a capacidade de adquirir a habilidade de solução de problemas, associação e habilidades motoras. Se tarefa complexa (p. ex., escrita em espelho) for dada a esses pacientes, além de melhorarem durante a primei-

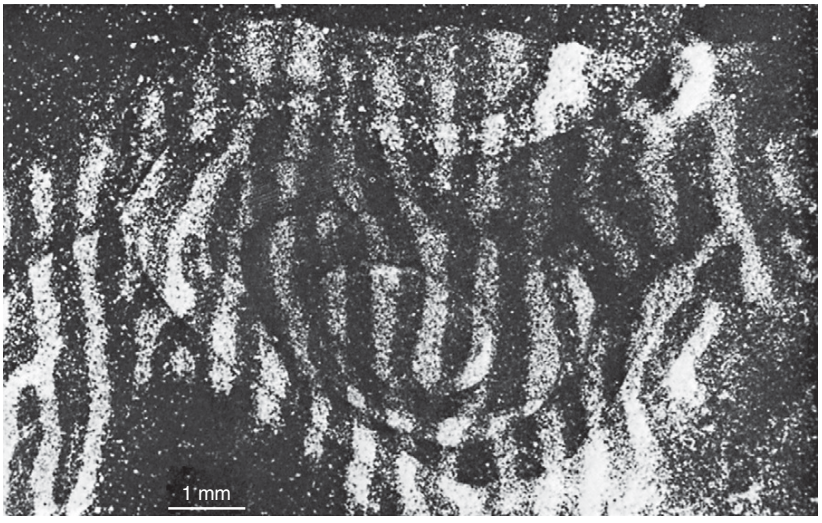
NA CLÍNICA

O **córtex parietal** e o **córtex frontal** são duas áreas importantes para o planejamento e execução de tarefas motoras, aquela por integrar a informação sensorial necessária para definir o contexto da tarefa (Capítulo 7), e esta por ter neurônios que direcionam todos os componentes para a execução motora (Capítulo 9). Neurônios semelhantes foram encontrados nos **córtices parietal inferior** e **frontal inferior de macacos.** Essas células respondem durante o desempenho de tarefas motoras específicas, e, também, durante a observação da mesma tarefa, realizada por outro animal. Como essas células parecem codificar e responder a tarefas muito específicas e particulares, especulou-se que elas possam ser responsáveis por funções como a compreensão das intenções de outras pessoas e empatia, bem como a capacidade de aprender tarefas a partir de observações. Nos humanos, a atividade do EEG consistente com o comportamento desses neurônios foi localizada nos **lobos frontal inferior** e **parietal superior.** O autismo, que envolve a incapacidade de "ler" as intenções e emoções dos outros, foi relacionada à ausência desses neurônios pela evidência fornecida pelo EEG.

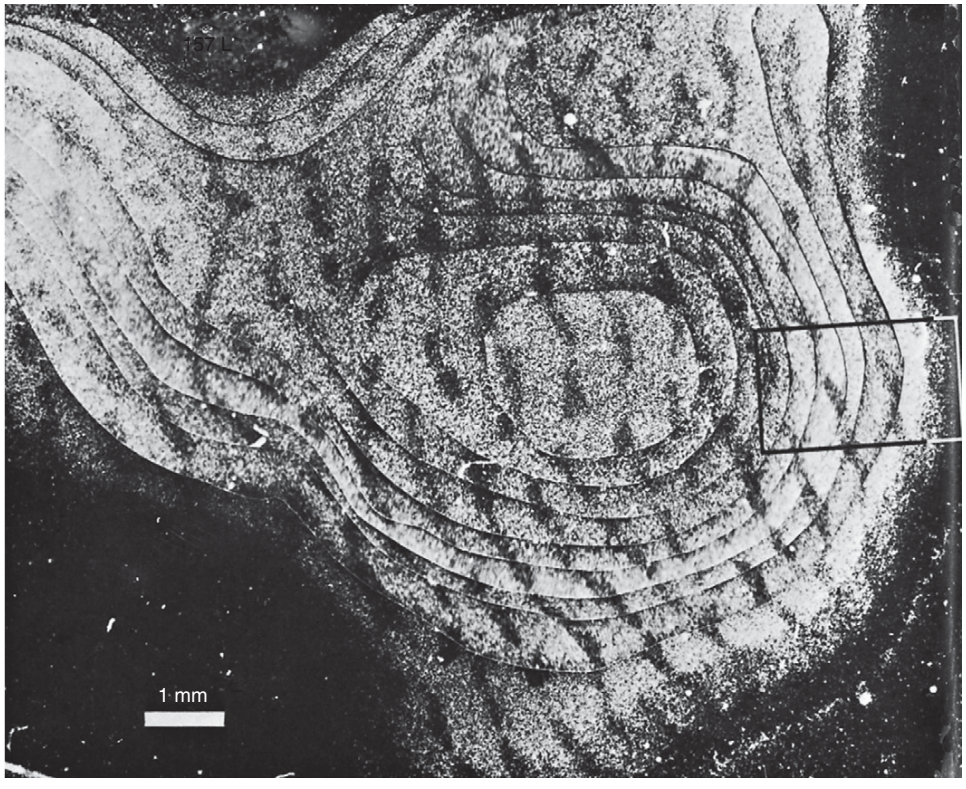
ra sessão de treinamento, eles também apresentarão melhora no desempenho nos dias subsequentes, apesar de negarem qualquer experiência prévia com a tarefa. As estruturas cerebrais envolvidas na memória procedural ainda não foram identificadas.

Plasticidade Neural

Lesão do sistema nervoso pode induzir o remodelamento de vias neurais e, portanto, alterar o comportamento. Considera-se que esse remodelamento reflete a **plasticidade** do sistema nervoso. O SNC é muito mais



A



B

● **Figura 10-10.** Plasticidade na via visual resultante de privação sensorial durante o desenvolvimento. As colunas de dominância ocular são demonstradas pela autorradiografia após a injeção de marcador radiativo em um dos olhos. O marcador é transportado para o núcleo geniculado lateral, seguido pelo transporte transneural para o córtex estriado. O córtex é marcado por bandas que se alternam com bandas não-marcadas cujos impulsos são provenientes do olho não injetado. **A,** Padrão normal. **B,** Mudança do padrão em animal criado com privação visual monocular. A injeção foi feita no olho não-privado e as colunas de dominância para esse olho estão claramente aumentadas. Em outras experiências, pode-se mostrar que as colunas de dominância ocular para o olho privado se contraíram (**A,** De Hubel DH, Wiesel TN: Proc R Soc Lond B 198:1, 1977; **B,** de LeVay S et al: J Comp Neurol 191:1, 1980.)

NA CLÍNICA

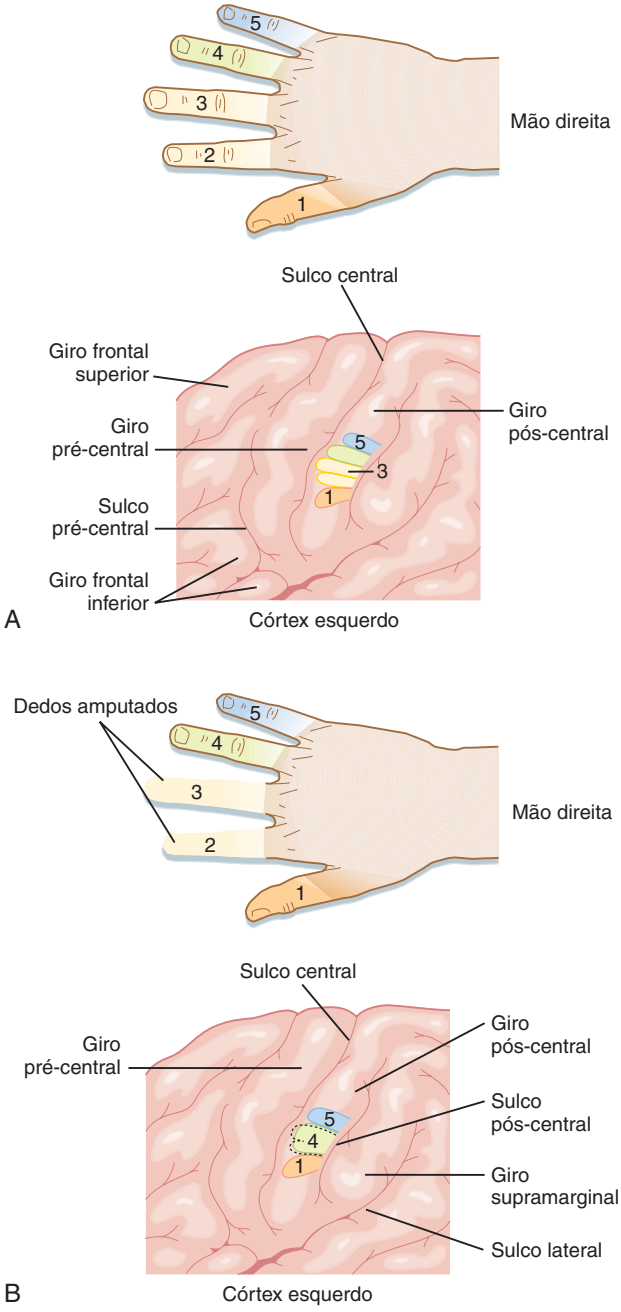
A norma tradicional mandava que se retardasse a cirurgia corretiva em crianças com catarata congênita até que a criança fosse mais velha e capaz de lidar com o estresse da cirurgia. Entretanto, se a correção é adiada para depois do "período crítico", é improvável que ocorra recuperação total da função. O mesmo se aplica a crianças que nascem com **ambliopia,** condição caracterizada por estrabismo devido à fraqueza relativa de um dos músculos extraoculares, que tendem a usar preferencialmente o olho saudável. Nos dois casos, a cirurgia precoce é, atualmente, prática comum para que os circuitos corticais possam ser corretamente esculpidos por estímulos balanceados.

plástico do que se imaginava. A plasticidade é maior no cérebro em desenvolvimento, mas algum grau de plasticidade permanece no cérebro do adulto, conforme evidenciado pelas respostas a determinadas manipulações, como pelas lesões do cérebro, pela privação sensorial ou, até mesmo, pela experiência.

A capacidade de plasticidade, durante o desenvolvimento, pode variar para alguns sistemas neurais na época chamada **período crítico.** Por exemplo, é possível alterar algumas conexões formadas nas vias visuais durante seu desenvolvimento impedindo que um olho forneça informações, mas apenas durante a parte inicial do "período crítico" do desenvolvimento. Nesses animais, privados de estímulo visual, as conexões visuais são anormais (Fig. 10-10) e a restituição do estímulo visual normal, após esse período, não reverte as conexões anormais nem restaura a visão funcional do olho submetido à privação. Além disso, privação visual semelhante, por período após vários meses de vida, não resulta em conexões anormais. As alterações plásticas observadas nessas experiências podem refletir a competição entre as fibras para conexões sinápticas com neurônios pós-sinápticos no sistema nervoso em desenvolvimento. Se a via neural em desenvolvimento "perde" tal competição, o resultado pode ser déficit neurológico na vida adulta.

A sensação do membro fantasma é exemplo de plasticidade neural no adulto. O paciente cujo membro tenha sido amputado geralmente tem sensações no membro inexistente quando outra região do corpo é estimulada. Estudos funcionais de imagem sugerem que isso resulte da disseminação de conexões do coto remanescente para os territórios corticais que inervavam o membro amputado.

Tal remapeamento também ocorre após a amputação cirúrgica do segundo e terceiro dedos da mão. Antes da cirurgia, cada dedo era representado em áreas discretas, organizadas somatotopicamente no giro pós-central (SI). Após a cirurgia, a área que representava os dedos amputados é mapeada com aumento da representação dos dedos adjacentes (Fig. 10-11). Por outro lado, indivíduos com sindatilia (*i. e.*, fusão de dois ou mais dedos da mão) têm representação única ou sobreposição da representação desses dedos no córtex SI. Após a cirurgia corretiva, os dedos independentes desenvolvem representações distintas. O mais impressionante é que macacos treinados em tarefa de discriminação que requeria o uso diário das pontas dos dedos mostraram diferenças corticais após o treinamento. Além dos territórios das pontas dos dedos no córtex SI se tornarem maiores do que eram antes do treinamento, o número de campos receptivos corticais registrados das pontas dos dedos, também aumentou.



● **Figura 10-11.** Representação da região dos dedos no córtex SI **(A)** e reorganização dessa representação **(B)** após amputação do segundo e terceiro dedos. (De Haines DE [ed]: Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2006.)

Alterações plásticas também podem ocorrer em adultos após lesões cerebrais. Ocorre crescimento de novos axônios no SNC danificado. Entretanto, os bro-

tamentos não restauram, necessariamente, a função normal e muitas vias neuronais não parecem desenvolver brotamentos. É necessário maior conhecimento sobre a plasticidade neural no sistema nervoso de adultos para que ocorra melhora do tratamento clínico de diversas doenças do sistema nervoso e de traumas neurológicos. Atualmente, existem estudos em andamento para explorar o potencial de células troncoembrionárias humanas para restaurar a função do sistema nervoso.

CONCEITOS-CHAVE

1. O córtex cerebral pode ser subdividido em lobos com base no padrão dos sulcos e giros. Cada lobo tem funções distintas, conforme mostrado pelos efeitos de lesões e convulsões. Na maioria dos indivíduos, o hemisfério cerebral esquerdo é dominante no que concerne à linguagem. A área de Wernicke (na porção posterior do lobo temporal) é responsável pela compreensão da linguagem e a área de Broca (na porção inferior do lobo frontal) é responsável por sua expressão.
2. O córtex cerebral pode ser subdividido em neocórtex, alocórtex e paleocórtex. Tipicamente, o neocórtex tem seis camadas, enquanto outros tipos de córtices têm menos camadas. O arquicórtex tem três camadas, como exemplificado pelo hipocampo e o giro denteado da formação hipocâmpica.
3. O neocórtex contém diversos tipos celulares, incluindo as células piramidais, que atuam como as células que enviam informações, e diversos tipos de interneurônios. O neurotransmissor liberado pelas células piramidais é um aminoácido excitatório. Os interneurônios inibidores são GABAérgicos. Fibras talamocorticais aferentes específicas terminam, principalmente, na camada IV do neocórtex: fibras talamocorticais aferentes difusas fazem sinapses nas camadas I e VI. Fibras corticais eferentes das camadas II e III se projetam para outras áreas do córtex; as fibras eferentes da camada V se projetam para diversos alvos subcorticais, incluindo a medula, o tronco cerebral, o estriado e o tálamo. A camada VI se distribui para núcleos talâmicos específicos.
4. A estrutura cortical varia nas diferentes regiões. O córtex agranular é encontrado nas áreas motoras, enquanto o córtex granular encontra-se nas áreas primárias de recepção sensorial. Formas intermediárias são encontradas em outras áreas do neocórtex. As designações da área de Brodmann refletem essas variações na estrutura cortical e se correlacionam com áreas funcionalmente discretas.
5. O EEG varia com o estado do ciclo sono-vigília, as doenças e outros fatores. Os ritmos do EEG incluem as ondas alfa, beta, teta e delta. O EEG reflete os campos elétricos gerados pela atividade das células piramidais. Potenciais corticais evocados são alterações desencadeadas no EEG por estímulos e representam testes clínicos úteis da transmissão sensorial. O EEG ajuda no reconhecimento de diversas formas de epilepsia. As convulsões estão associadas às mudanças na despolarização das células piramidais. Essas mudanças são causadas por picos dendríticos de Ca^{++} e redução no processo inibidor.
6. O sono pode ser dividido em sono de ondas lentas e REM. O sono de ondas lentas progride através dos estágios 1 a 4, cada um com um padrão característico no EEG. A maior parte dos sonhos ocorre na fase REM. O sono é produzido ativamente por um mecanismo do tronco cerebral e sua ritmicidade circadiana é controlada pelo núcleo supraquiasmático.
7. As informações são transferidas entre os dois hemisférios pelo corpo caloso. Essa estrutura coordena os dois lados do cérebro. O hemisfério direito é mais especializado para tarefas espaciais, expressão facial, linguagem corporal e entonação da fala. O hemisfério esquerdo é especializado na compreensão e na geração da linguagem e cálculos matemáticos.
8. O aprendizado e memória podem ser estudados, no nível celular, em invertebrados e animais mais evoluídos. A potenciação a longo prazo é mediada por aumento na eficácia sináptica, que dura de várias horas a semanas, e envolve alterações pré e pós-sinápticas. A memória inclui processos de armazenamento a curto prazo (minutos), recente e longo prazo e por mecanismo de recuperação. A formação hipocâmpica é importante para o armazenamento da memória declarativa.
9. Estudos lesionais e estudos de comportamento indicam que a plasticidade ocorre no cérebro durante toda a vida. No entanto, parece haver mais plasticidade no início da vida e "períodos críticos" iniciais são importantes para o estabelecimento dos circuitos neurais.

CAPÍTULO 11

Sistema Nervoso Autônomo e seu Controle Central

Geralmente, considera-se o **sistema nervoso autônomo** como parte do sistema motor. Entretanto, ao invés dos músculos esqueléticos, os músculos lisos, o músculo cardíaco e as glândulas são seus agentes efetores. Como exerce o controle motor para as vísceras, ele é às vezes chamado de **sistema nervoso visceral**. **Sistema nervoso vegetativo** é a terminologia mais antiga não mais utilizada por não parecer apropriada para um sistema importante para todos os níveis de atividade, incluindo o comportamento agressivo.

Tradicionalmente, o sistema autônomo é, em termos estritos, sistema motor; porém, fibras motoras autônomas são acompanhadas por fibras aferentes viscerais que se originam de receptores sensoriais nas vísceras. Muitos desses receptores desencadeiam reflexos, mas a atividade de alguns deles evoca experiências sensoriais como dor, fome, sede, náusea e sensação de distensão visceral.

Auxiliar na manutenção do ambiente corporal interno constante (**homeostasia**) é função importante do sistema nervoso autônomo. Quando estímulos internos sinalizam que é necessária alguma regulação do ambiente corporal, o sistema nervoso central (SNC) e seu fluxo autonômico emitem comandos que levam a ações compensatórias. Por exemplo, aumento súbito da pressão arterial ativa os barorreceptores que, por sua vez, modificam a atividade do sistema nervoso autônomo, de forma que a pressão arterial volte a seu nível anterior (Capítulo 17).

O sistema nervoso autônomo também participa das respostas coordenadas e apropriadas a estímulos externos. Por exemplo, o sistema nervoso autônomo ajuda a regular o tamanho da pupila em resposta às diferentes intensidades de luz no ambiente. Exemplo extremo dessa regulação é a "resposta de luta ou fuga" que ocorre quando qualquer ameaça ativa intensamente o sistema nervoso simpático. Essa ativação causa diversas respostas. Ocorre a liberação de hormônios das glândulas suprarrenais, a frequência cardíaca e pressão arterial aumentam, os bronquíolos se dilatam, a motilidade e secreção intestinais são inibidas, a pupila se dilata, os pelos ficam eriçados devido à ação dos músculos piloeretores, o metabolismo da glicose aumenta, ocorre vasoconstrição cutânea e esplênica e vasodilatação nos músculos esqueléticos. Entretanto, a resposta de luta ou fuga é evento incomum; ela não representa o modo normal de operação na vida diária.

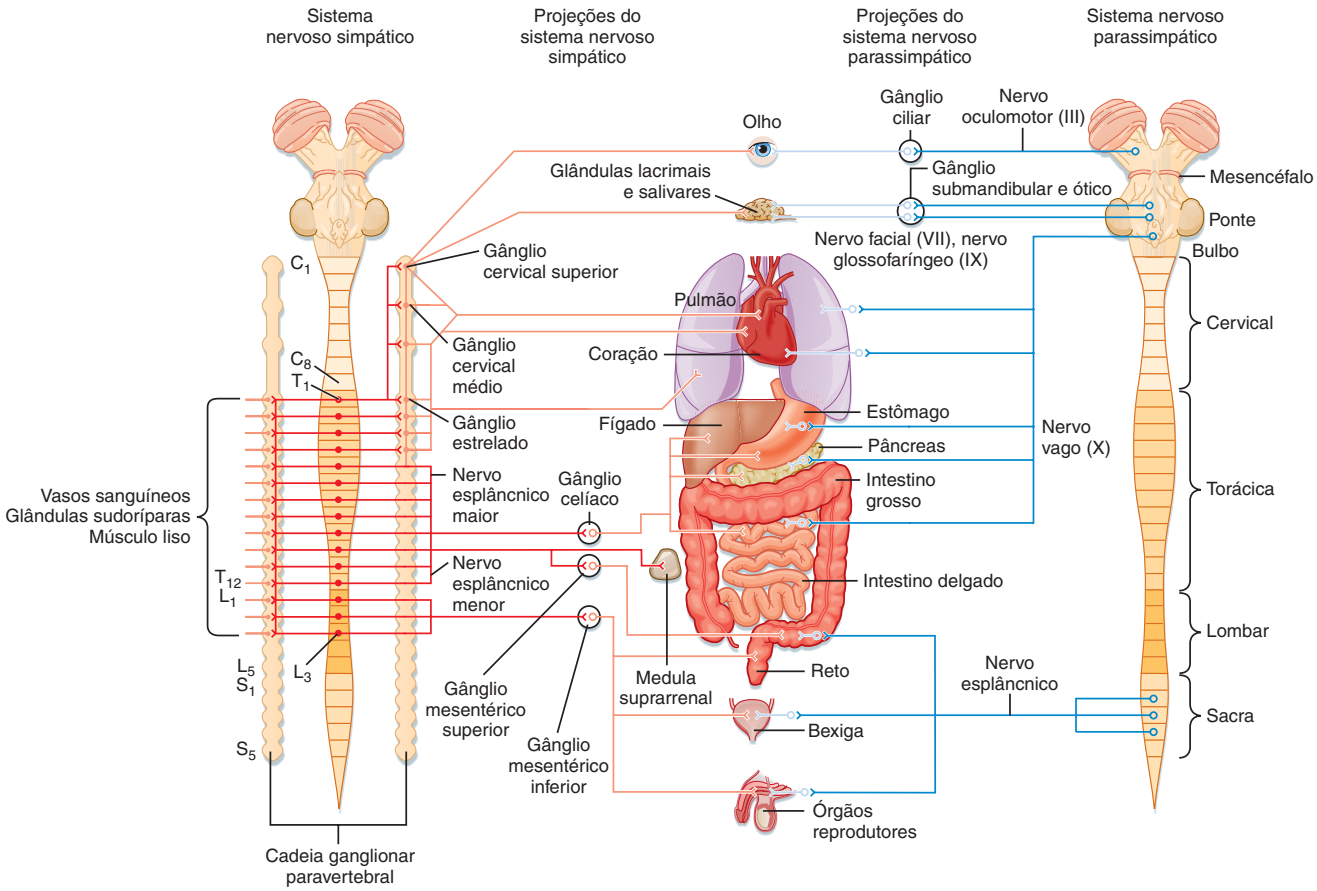
A expressão sistema nervoso autônomo, em geral, se refere aos **sistemas nervosos simpático** e **parassimpático.** Neste capítulo, o **sistema nervoso entérico** também é incluído como parte do sistema nervoso autônomo, apesar de algumas vezes ser considerado como entidade separada (Capítulo 32). Além disso, como o sistema nervoso autônomo está sob controle do SNC, seus componentes centrais são discutidos neste capítulo, incluindo o hipotálamo e níveis mais elevados do sistema límbico associados com as emoções e com diversos tipos de comportamento visceral (p. ex., comer, beber, termorregulação, reprodução, defesa e agressão) importantes para a sobrevida.

ORGANIZAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

A via motora de dois neurônios, formada por um neurônio pré-ganglionar, cujo corpo celular está localizado no SNC, e um neurônio pós-ganglionar, cujo corpo celular está localizado em um dos gânglios autônomos (Figs. 11-1 e 11-2), é a unidade funcional primária dos sistemas nervosos simpático e parassimpático. O sistema nervoso entérico inclui os neurônios e fibras nervosas dos plexos mioentérico e submucoso, situados na parede do trato gastrointestinal.

Os neurônios simpáticos pré-ganglionares estão localizados nos segmentos torácicos e lombares superiores da medula. Por essa razão, o sistema nervoso simpático é chamado, por vezes, de **divisão toracolombar** do sistema nervoso autônomo. Por outro lado, os neurônios parassimpáticos pré-ganglionares são encontrados no cérebro e na medula sacra. Portanto, essa parte do sistema nervoso autônomo é às vezes chamada de **divisão craniossacra.** Neurônios simpáticos pós-ganglionares são geralmente encontrados nos gânglios paravertebrais ou pré-vertebrais. Os gânglios paravertebrais formam dois conjuntos de gânglios, um de cada lado da medula. Cada conjunto de gânglio está ligado por axônios longitudinais que formam o tronco simpático (Figs. 11-1 e 11-2). Os gânglios pré-vertebrais estão localizados na cavidade abdominal (Fig. 11-1). Portanto, os gânglios paravertebrais e pré-vertebrais estão localizados a alguma distância de seus órgãos-alvo. Por outro lado, os neurônios parassimpáticos ganglionares são encontrados em gânglios situados próximo da ou na parede de seus órgãos-alvo.

O controle de diversos órgãos pelos sistemas nervosos simpático e parassimpático é frequentemente descrito como antagônico. Essa descrição não é totalmente correta. É mais apropriado considerar que essas duas partes do sistema de controle autônomo atuam de modo coordenado — às vezes atuando reciprocamente e outras vezes em sinergia — para regular a função visceral. Além disso, nem todas as estruturas viscerais



● **Figura 11-1.** Representação esquemática mostrando as vias simpática e parassimpática. As vias simpáticas são mostradas em vermelho e as parassimpáticas em azul. As vias pré-ganglionares são mostradas em tonalidade mais escura e as pós-ganglionares em tonalidade mais clara.

são inervadas pelos dois sistemas. Por exemplo, os músculos lisos, as glândulas da pele e a maioria dos vasos sanguíneos recebem, exclusivamente, inervação simpática; apenas pequena fração dos vasos sanguíneos tem inervação parassimpática. O sistema nervoso parassimpático não inerva a parede do corpo, apenas estruturas na cabeça e nas cavidades torácica, abdominal e pélvica.

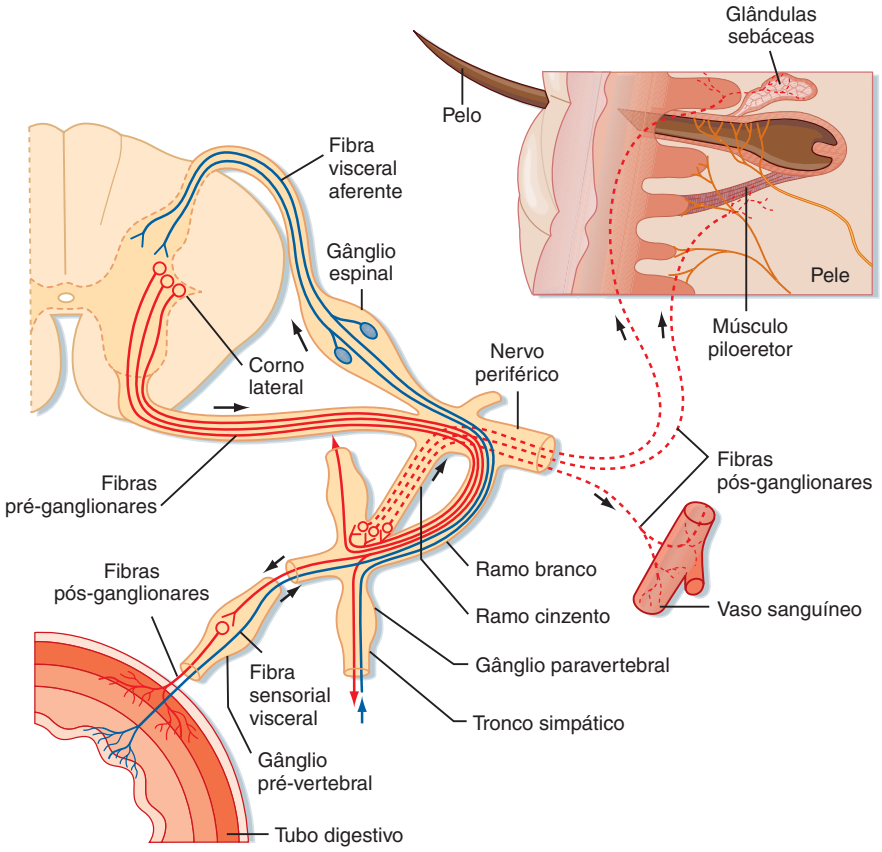
Sistema Nervoso Simpático

Os neurônios simpáticos pré-ganglionares estão concentrados na **coluna celular intermediolateral** (corno lateral) dos segmentos torácicos e lombares superiores da medula (Fig. 11-2). Também podem-ser encontrados alguns neurônios no segmento C8. Além da coluna de células intermediolateral, grupos de neurônios simpáticos pré-ganglionares são encontrados em outros locais, incluindo o funículo lateral, a região intermediária e a parte da lâmina X, dorsal ao canal central.

Os axônios pré-ganglionares são, frequentemente, pequenas fibras nervosas conhecidas como fibras B. Entretanto, algumas são fibras C não mielinizadas. Elas saem da medula pela raiz ventral e entram no gânglio paravertebral, no mesmo nível, pelo ramo branco comunicante. Ramos brancos só são encontrados de T1 a L2. O axônio pré-ganglionar pode fazer sinapse com os neurônios pós-ganglionares desse gânglio; se direcionar, rostral ou caudalmente, pelo tronco simpático, e dar origem a ramos colaterais para os gânglios pelos quais passa, ou pode atravessar o gânglio, sair do tronco simpático e entrar em nervo esplâncnico, direcionando-se para um gânglio pré-vertebral (Figs. 11-1 e 11-2). O nervo esplâncnico inerva as vísceras; ele contém fibras aferentes viscerais e fibras autônomas (simpáticas ou parassimpáticas).

Neurônios pós-ganglionares, cujos somas estão nos gânglios paravertebrais, em geral mandam seus axônios por meio de ramos cinzentos de conexão para entrar em um nervo vertebral (Fig. 11-2). Cada um dos 31 pares de nervos espinais tem um ramo cinzento. Os axônios pós-ganglionares são distribuídos pelos nervos periféricos para os efetores, como músculos piloeretores, vasos sanguíneos e glândulas sudoríparas localizados na pele, nos músculos e nas articulações. Os axônios pós-ganglionares, em sua maioria, não são mielinizados (fibras C), apesar de existirem algumas exceções. A distinção entre os ramos brancos e cinzentos resulta do conteúdo relativo de axônios mielinizados e não-mielinizados desses ramos.

Os axônios pré-ganglionares dos nervos esplâncnicos geralmente se dirigem para os gânglios pré-vertebrais, onde fazem sinapse, ou podem passar pelo gânglio e



● **Figura 11-2.** Detalhes da via simpática de segmento espinal. Fibras sensoriais autônomas estão representadas em azul, enquanto as fibras simpáticas são mostradas em vermelho; as fibras pré-ganglionares estão representadas por linhas contínuas e as pós-ganglionares por linhas pontilhadas. (Reproduzido de Parent A, Carpenter MB: Carpenter's Human Neuroanatomy, 9 ed., p. 295. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1996.)

por plexo autônomo e terminar em gânglio mais distante. Alguns axônios pré-ganglionares passam pelo nervo esplâncnico e terminam diretamente nas células da medula da glândula suprarrenal, sendo equivalentes às células pós-ganglionares.

A cadeia simpática se estende dos níveis cervicais para os coccígeos da coluna vertebral. Essa disposição funciona como sistema de distribuição que permite que os neurônios pré-ganglionares, limitados aos segmentos torácicos e lombares superiores, ativem os neurônios que inervam todos os segmentos corporais. Entretanto, existem menos gânglios paravertebrais do que segmentos espinais, pois alguns dos gânglios segmentares se fundem durante o desenvolvimento. Por exemplo, o gânglio simpático cervical superior resulta da fusão dos gânglios de C1 a C4, o gânglio simpático cervical médio resulta da fusão de C5 e C6, enquanto o gânglio simpático cervical inferior representa a união de C7 e C8. O termo **gânglio estrelado** se refere à fusão do gânglio simpático cervical inferior com o gânglio de T1. O gânglio simpático cervical superior inerva a cabeça e o pescoço, enquanto os gânglios simpáticos cervicais médio e estrelado inervam o coração, o pulmão e os brônquios.

Geralmente, os neurônios simpáticos pré-ganglionares são distribuídos para os gânglios ipsilaterais, controlando, assim, as funções autônomas no mesmo lado do corpo. A inervação simpática do intestino e das vísceras pélvicas é exceção importante, pois é bilateral. Semelhante ao que ocorre com os neurônios motores, que inervam os músculos esqueléticos, os neurônios simpáticos pré-ganglionares, que inervam um determinado órgão, estão espalhados por diversos segmentos medulares. Por exemplo, os neurônios simpáticos pré-ganglionares, que controlam as funções simpáticas da região da cabeça e pescoço, estão distribuídos de C8 a T5, enquanto os que controlam as glândulas suprarrenais vão de T4 a T12.

Sistema Nervoso Parassimpático

Os neurônios parassimpáticos pré-ganglionares estão localizados em diversos núcleos dos nervos cranianos no tronco cerebral, bem como na região intermediária dos segmentos S3 e S4 da medula sacra (Fig. 11-1). Os núcleos dos nervos cranianos, que contêm neurônios parassimpáticos pré-ganglionares, incluem o **núcleo de Edinger-Westphal** (nervo craniano III), os **núcleos salivares superior** (nervo craniano VII) e **inferior** (nervo craniano IX) e o **núcleo motor dorsal** e **núcleo ambíguo** (nervo craniano X). As células parassimpáticas pós-ganglionares estão situadas nos gânglios cranianos, incluindo o **gânglio ciliar** (informações pré-ganglionares provenientes do núcleo de Edinger-Westphal), os **gânglios pterigopalatino** e **submandibular** (impulsos do núcleo salivar superior) e o **gânglio ótico** (informações provenientes do núcleo salivar inferior). O gânglio ciliar inerva o esfíncter pupilar e os músculos ciliares do olho.

O gânglio pterigopalatino inerva as glândulas lacrimais, assim como as glândulas da naso e da orofaringe. O gânglio submandibular se projeta para as glândulas salivares submandibular e sublingual e para as glândulas da cavidade oral. O gânglio ótico inerva as glândulas parótidas e orais.

Outros neurônios parassimpáticos pós-ganglionares estão localizados nas paredes dos órgãos das cavidades torácica, abdominal e pélvica. Os neurônios dos plexos entéricos incluem células que também podem ser consideradas neurônios parassimpáticos pós-ganglionares. Essas células recebem impulsos dos nervos vago ou pélvicos. O nervo vago inerva o coração, os pulmões, os brônquios, o fígado, o pâncreas e o trato gastrointestinal, do esôfago até a flexura esplênica do cólon. O restante do cólon e o reto, bem como a bexiga e os órgãos reprodutores, são inervados pelos neurônios parassimpáticos pré-ganglionares que percorrem os nervos pélvicos para os neurônios pós-ganglionares nos gânglios pélvicos.

Os neurônios parassimpáticos pré-ganglionares, que se projetam para as vísceras do tórax e de parte do abdome, estão situados no núcleo motor dorsal do vago (Fig. 4-7, *E*, *F*) e o núcleo ambíguo. O núcleo motor dorsal é, principalmente, **secretomotor** (ativa as glândulas), enquanto o núcleo ambíguo é **visceromotor** (modifica a atividade do músculo cardíaco). O núcleo motor dorsal inerva os órgãos viscerais do pescoço (faringe e laringe), da cavidade torácica (traqueia, brônquios, pulmões, coração e esôfago) e da cavidade abdominal (incluindo a maior parte do trato gastrointestinal, fígado e pâncreas). O estímulo elétrico do núcleo motor dorsal leva à secreção gástrica ácida, além da secreção de insulina e de glucagon pelo pâncreas. Apesar de serem descritas projeções para o coração, sua função é desconhecida. O núcleo ambíguo contém dois grupos de neurônios: (1) o grupo dorsal (**branquiomotor**), que ativa os músculos estriados do palato mole, da faringe, da laringe e do esôfago e (2) o grupo ventrolateral, que inerva o coração, diminuindo a frequência cardíaca (Capítulo 18).

Fibras Viscerais Aferentes

As fibras motoras viscerais, nos nervos autônomos, são acompanhadas de fibras viscerais aferentes. A maioria dessas fibras aferentes conduz informações que se originam de receptores sensoriais presentes nas vísceras. A atividade de muitos desses receptores sensoriais nunca chega ao nível da consciência. Ao contrário, esses receptores dão início ao ramo aferente de arcos reflexos. Os reflexos visceroviscerais e viscerosomáticos são desencadeados por essas fibras aferentes. Os reflexos viscerais funcionam no nível subconsciente, sendo muito importantes para a regulação homeostática e para os ajustes aos estímulos externos.

Os neurotransmissores de ação rápida, liberados pelas fibras viscerais aferentes, não estão bem documentados, apesar de muitos desses neurônios liberarem transmissor aminoácido, como o glutamato. Entretanto, as fibras viscerais aferentes contêm diversos neuropeptídeos, incluindo a angiotensina II, arginina-vasopressina, bombesina, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, colecistocinina, galanina, substância P, encefalina, ocitocina, somatostatina e polipeptídeo intestinal vasoativo.

As fibras viscerais aferentes, responsáveis pelas sensações, incluem os nociceptores que cursam pelos nervos simpáticos, como os nervos esplâncnicos. A dor visceral é causada pela distensão excessiva das vísceras ocas, contração contra obstrução ou isquemia. A origem da dor visceral é geralmente difícil de ser identificada devido à sua natureza difusa e à sua tendência a ser referida a estruturas somáticas (Capítulo 7). Os nociceptores viscerais, nos nervos simpáticos, chegam à medula por meio da cadeia simpática, dos ramos brancos e das raízes dorsais. Os terminais das fibras aferentes nociceptivas estão difusamente distribuídos na porção superficial do corno dorsal e, também, nas lâminas V e X. Além de ativar interneurônios locais, que participam dos arcos reflexos, eles também ativam células de projeção, incluindo as células do trato espinotalâmico que sinalizam dor para o cérebro.

A principal via nociceptiva visceral da pelve envolve transmissão pela substância cinzenta da medula lombossacra. Esses neurônios enviam axônios para o fascículo grácil, terminando no núcleo grácil. Assim, as colunas dorsais contêm, além das fibras aferentes primárias para as sensações somáticas (seu principal componente), neurônios de segunda ordem da via de dor visceral (lembre-se de que os axônios dos neurônios de segunda ordem, para dor somática, percorrem o funículo lateral como parte do trato espinotalâmico). Os sinais nociceptivos viscerais são, então, transmitidos para o núcleo ventral posterior lateral do tálamo e, de lá, se dirigem, presumivelmente, para o córtex cerebral. A interrupção dessa via é responsável pelos efeitos benéficos de lesões da coluna dorsal, nos níveis torácicos inferiores, produzidas cirurgicamente para aliviar a dor produzida pelo câncer dos órgãos pélvicos.

Outras fibras viscerais aferentes percorrem os nervos parassimpáticos. Geralmente, essas fibras estão envolvidas com os reflexos e não com as sensações (exceto pelas fibras gustativas aferentes; Capítulo 8). Por exemplo, as fibras aferentes do barorreceptor do seio carotídeo cursam pelo nervo glossofaríngeo. Elas entram no tronco cerebral, passam pelo trato solitário e terminam no núcleo do trato solitário. Esses neurônios se conectam com os interneurônios da formação reticular do tronco cerebral. Por sua vez, os interneurônios se projetam para os neurônios autônomos pré-ganglionares que controlam a frequência cardíaca e a pressão arterial (Capítulo 18).

O núcleo do trato solitário recebe informações de todas as vísceras, exceto das pélvicas. Portanto, o núcleo é subdividido em diversas áreas que recebem informações de órgãos específicos.

Sistema Nervoso Entérico

O sistema nervoso entérico, localizado na parede do trato gastrointestinal, contém cerca de 100 milhões de neurônios. Ele é dividido no plexo mioentérico, situado entre as camadas musculares longitudinal e circular do intestino, e plexo submucoso, situado na submucosa do trato gastrointestinal. Os neurônios do plexo mioentérico controlam, principalmente, a motilidade gastrointestinal (Capítulo 26), enquanto a principal função do plexo submucoso é a regulação da homeostasia dos líquidos corporais (Capítulo 34).

Os tipos de neurônios encontrados no plexo mioentérico incluem os neurônios motores excitatórios e

inibidores (que podem ser considerados neurônios parassimpáticos pós-ganglionares), interneurônios e neurônios aferentes primários. Os neurônios aferentes inervam os mecanorreceptores da parede do trato gastrointestinal. Esses mecanorreceptores formam o ramo aferente dos arcos reflexos do plexo entérico. Interneurônios locais excitatórios e inibidores processam esses reflexos e sua informação é enviada, pelos neurônios motores, para as células musculares lisas. Os neurônios motores excitatórios liberam acetilcolina e substância P; os neurônios inibitórios liberam dinorfina e polipeptídeo intestinal vasoativo. O circuito do plexo entérico é tão extenso que ele pode coordenar os movimentos de um intestino que foi completamente removido do corpo. Entretanto, a função normal requer a inervação pelos neurônios autônomos pré-ganglionares e regulação pelo SNC.

A atividade do sistema nervoso entérico é modulada pelo sistema nervoso simpático. Neurônios simpáticos pós-ganglionares, que contêm norepinefrina, inibem a motilidade intestinal, os que contêm norepinefrina e neuropeptídeo Y regulam o fluxo sanguíneo e os que contêm norepinefrina e somatostatina controlam a secreção intestinal. O *feedback* é fornecido pelos neurônios intestinofugais, que se projetam do plexo mioentérico para os gânglios simpáticos.

O plexo submucoso regula o transporte de íons e água pelo epitélio intestinal e a secreção glandular. Ele também se comunica com o plexo mioentérico para garantir a coordenação das funções dos dois componentes do sistema nervoso entérico. Os neurônios e circuitos neurais do plexo submucoso não são tão bem conhecidos como os do plexo mioentérico, mas muitos dos seus neurônios contêm neuropeptídeos e as redes neurais são bem organizadas.

GÂNGLIOS AUTÔNOMOS

Os neurônios pós-ganglionares são os principais tipos de neurônio encontrados nos gânglios autônomos. Essas células recebem conexões sinápticas de neurônios pós-ganglionares e se projetam para células autônomas efetoras. Entretanto, muitos desses gânglios autônomos também contêm interneurônios que processam a informação no gânglio autônomo; pode-se considerar o plexo entérico como elaborado exemplo desse tipo de processamento. Um tipo de interneurônio encontrado em alguns gânglios autônomos contém altas concentrações de catecolaminas. Portanto, esses interneurônios são chamados de **pequenas células intensamente fluorescentes (SIF)**. Acredita-se que essas células sejam inibidoras.

NEUROTRANSMISSORES

Neurotransmissores nos Gânglios Autônomos

A acetilcolina é o neurotransmissor clássico dos gânglios autônomos, sejam eles simpáticos ou parassimpáticos. As duas classes de receptores de acetilcolina nesses gânglios incluem os **receptores nicotínicos** e **muscarínicos,** chamados assim devido à sua resposta aos alcaloides **nicotina** e **muscarina.** Os receptores nicotínicos podem ser bloqueados por agentes como o **curare** ou o **hexametônio,** enquanto os receptores muscarínicos podem ser bloqueados pela **atropina.** Os receptores nicotínicos dos gânglios autônomos diferem dos encontrados nas células musculares esqueléticas.

Os receptores nicotínicos e muscarínicos fazem a mediação dos potenciais pós-sinápticos excitatórios (PPSEs), mas esses potenciais apresentam velocidades diferentes. A estimulação dos neurônios pré-ganglionares desencadeia um PPSE rápido seguido de lento. O PPSE rápido resulta da ativação dos receptores nicotínicos, que abrem os canais iônicos. O PPSE lento é mediado pelos receptores muscarínicos (primariamente, o receptor M_2 — Capítulo 6) que inibem a **corrente M,** corrente produzida pela condutância do potássio.

Os neurônios nos gânglios autônomos também liberam neuropeptídeos que atuam como neuromoduladores. Além da acetilcolina, os neurônios simpáticos pré-ganglionares podem liberar encefalina, substância P, hormônio liberador do hormônio luteinizante, neurotensina ou somatostatina.

Catecolaminas, como a norepinefrina e dopamina, atuam como neurotransmissores nas células SIF nos gânglios autônomos.

Neurotransmissores entre os Neurônios Pós-ganglionares e os Efetores Autônomos

Neurônios Simpáticos Pós-ganglionares

Os neurônios simpáticos pós-ganglionares liberam, tipicamente, norepinefrina, que excita algumas células efetoras enquanto inibe outras células. Os receptores nas células alvo podem ser receptores adrenérgicos α ou β. Esses receptores podem ainda ser subdivididos em α_1, α_2, β_1 e β_2. A Tabela 11-1 apresenta a distribuição desses tipos de receptores e suas ações nos diferentes órgãos quando ativados pelos neurônios simpáticos pós-ganglionares.

Os receptores α_1 têm localização pós-sináptica, mas os receptores α_2 podem ser pré-sinápticos ou pós-sinápticos. Os receptores pré-sinápticos são, geralmente, chamados **autorreceptores;** eles inibem a liberação dos transmissores. O efeito dos agentes que excitam os receptores α_1 ou α_2 podem ser distinguidos usando-se antagonistas que bloqueiem, especificamente, esses receptores. Por exemplo, a prazosina é antagonista α_1-adrenérgico seletivo e a ioimbina é antagonista α_2-adrenérgico seletivo. Os efeitos dos receptores α_1 são mediados pela ativação do sistema de segundos mensageiros trifosfato de inositol/diacilglicerol (Capítulo 3). Em contraste, os receptores α_2 diminuem a síntese de AMPc por meio de sua ação sobre a proteína G.

Os receptores β são subdivididos em β_1 e β_2, com base na capacidade dos antagonistas de bloqueá-los. As proteínas que compõem os dois tipos de receptores β são semelhantes, com sete regiões que atravessam a membrana conectadas por domínios intracelulares e extracelulares (Capítulo 3). Os agonistas dos receptores β ativam a proteína G que estimula a adenilil ciclase a aumentar a concentração de AMPc. Essa ação é terminada pelo acúmulo de difosfato de guanosina.

Os β receptores também podem ser antagonizados pela ação dos receptores α_1. O número de receptores β pode ser regulado. Se esses receptores são expostos a antagonistas, eles podem ser dessensibilizados pela fosforilação. Além disso, seu número pode ser reduzido se forem internalizados. O número dos receptores β

Tabela 11-1. Respostas dos Órgãos Efetores aos Impulsos dos Nervos Autônomos

Órgãos Efetores	Tipo de Receptor	Impulsos Adrenérgicos,[1] Respostas[2]	Impulsos Colinérgicos,[1] Respostas[2]
Olho			
Músculo radial da íris	α	Contração (midríase) ++	—
Esfíncter da íris	α	—	Contração (miose) +++
Músculo ciliar	β	Relaxamento para visão distante +	Contração para visão próxima +++
Coração			
Nó sinoatrial	β_1	Aumento da frequência cardíaca ++	Redução da frequência cardíaca, parada ou bloqueio vagal +++
Átrio	β_1	Aumento da contratilidade e da velocidade de condução ++	Redução da contratilidade e (geralmente) aumento da velocidade de condução ++
Nódulo atrioventricular	β_1	Aumento da automaticidade e velocidade de condução ++	Redução da velocidade de condução; bloqueio AV +++
Sistema His-Purkinje	β_1	Aumento na automaticidade e velocidade de condução +++	Efeito discreto
Ventrículos	β_1	Aumento da contratilidade, velocidade de condução, automaticidade e frequência dos marcapassos idioventriculares +++	Discreta redução da contratilidade
Arteríolas			
Coronárias	α, β_2	Constrição +; dilatação[3] ++	Dilatação +
Pele e mucosas	α	Constrição +++	Dilatação[4]
Músculos esqueléticos	α, β_2	Constrição ++; dilatação[3,5] ++	Dilatação[6] +
Cerebrais	α	Constrição (discreta)	Dilatação[4]
Pulmonares	α, β_2	Constrição +; dilatação[3]	Dilatação[4]
Vísceras abdominais, renais	α, β_2	Constrição +++; dilatação[5] +	—
Glândulas salivares	α	Constrição +++	Dilatação ++
Veias (sistêmicas)	α, β_2	Constrição ++; dilatação ++	—
Pulmões			
Músculo brônquico	β_2	Relaxamento +	Contração ++
Glândulas brônquicas	?	Inibição (?)	Estimulação +++
Estômago			
Motilidade e tônus	α_2, β_2	Redução (geralmente)[7] +	Aumento +++
Esfíncteres	α	Contração (geralmente) +	Relaxamento (geralmente) +
Secreção		Inibição (?)	Estimulação +++
Intestino			
Motilidade e tônus	α_2, β_2	Redução[7] +	Aumento +++
Esfíncteres	α	Contração (geralmente) +	Relaxamento (geralmente) +
Secreção		Inibição (?)	Estimulação +++
Vesícula e ductos biliares		Relaxamento +	Contração +
Rins	β_2	Secreção de renina ++	—
Bexiga			
Detrusor	β	Relaxamento (geralmente) +	Contração +++
Trígono e esfíncter	α	Contração +++	Relaxamento ++
Ureter			
Motilidade e tônus	α	Aumento (geralmente)	Aumento (?)
Útero	α, β_2	Gravídico: contração (α); não gravídico: relaxamento (β_2)	Variável[8]
Órgãos sexuais masculinos	α	Ejaculação +++	Ereção +++
Pele			
Músculos pilomotores	α	Contração ++	—
Glândulas sudoríparas	α	Secreção localizada[9] +	Secreção generalizada +++
Cápsula do baço	α, β_2	Contração +++; relaxamento +	—
Medula suprarrenal		—	Secreção de epinefrina e norepinefrina
Fígado	α, β_2	Glicogenólise, gliconeogênese[10] +++	Síntese de glicogênio +
Pâncreas			
Ácinos	α	Redução da secreção +	Secreção ++
Ilhotas (células beta)	α	Redução da secreção +++	—
	β_2	Aumento da secreção +	—

Tabela 11-1. Respostas dos Órgãos Efetores aos Impulsos dos Nervos Autônomos

Órgãos Efetores	Tipo de Receptor	Impulsos Adrenérgicos[1], Respostas[2]	Impulsos Colinérgicos[1], Respostas[2]
	β_2	Aumento da secreção +	—
Células adiposas	α, β_1	Lipólise[10] +++	—
Glândulas salivares	α	Secreção de K^+ e água +	Secreção de K^+ e água +++
	β	Secreção de amilase +	—
Glândulas lacrimais		—	Secreção +++
Glândulas nasofaríngeas		—	Secreção +++
Hipófise	β	Síntese de melatonina	—

[1]Um hífen comprido (—) indica inervação funcional desconhecida.
[2]As respostas são graduadas de + a +++ para dar indicação aproximada da importância da atividade nervosa adrenérgica e colinérgica no controle dos diversos órgãos e funções apresentados.
[3]A dilatação *in situ* predomina devido aos fenômenos metabólicos autorreguladores.
[4]O significado fisiológico da vasodilatação colinérgica nesses locais é questionável.
[5]Na faixa de concentração de liberação fisiológica normal, a resposta β (vasodilatação) à epinefrina circulante predomina nos vasos sanguíneos dos músculos esqueléticos e fígado, enquanto a resposta α (vasoconstrição) predomina nos vasos sanguíneos das outras vísceras abdominais. Os vasos mesentéricos e renais também têm receptores dopaminérgicos específicos cuja ativação causa dilatação, mas seu significado fisiológico ainda não foi estabelecido.
[6]O sistema simpático colinérgico causa vasodilatação nos músculos esqueléticos, mas esse fenômeno não está envolvido na maioria das respostas fisiológicas.
[7]Foi proposto que as fibras adrenérgicas terminem em receptores β inibidores, nas fibras musculares lisas e em receptores α inibidores, nas células ganglionares parassimpáticas colinérgicas (excitatórias) do plexo de Auerbach.
[8]Depende do estágio do ciclo menstrual, da quantidade de estrogênio e progesterona circulantes e outros fatores.
[9]Palmas das mãos e outros locais ("sudorese adrenérgica").
[10]Existe variação significativa entre as espécies em relação ao tipo de receptor intermediário de determinadas respostas metabólicas.
De Goodman LS, Gilman A: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th ed. New York, Macmillan, 1980.

também pode aumentar (regulação para mais), por exemplo, pela desnervação. O número de receptores α também é regulado.

Além de liberar norepinefrina, os neurônios simpáticos pós-ganglionares liberam neuropeptídeos, como a somatostatina e o neuropeptídeo Y. Por exemplo, as células que liberam norepinefrina e somatostatina inervam a mucosa do trato gastrointestinal, enquanto as células que liberam norepinefrina e neuropeptídeo Y inervam os vasos sanguíneos intestinais e dos membros. O ATP é outro mediador presente nos neurônios simpáticos pós-ganglionares.

As células endócrinas da medula suprarrenal são semelhantes, em muitos aspectos, aos neurônios simpáticos pós-ganglionares (Capítulo 42). Elas recebem impulsos de neurônios pré-ganglionares simpáticos, são excitadas pela acetilcolina e liberam catecolaminas. Entretanto, as células da medula suprarrenal diferem dos neurônios simpáticos pós-ganglionares, pois liberam catecolaminas na circulação e não nas sinapses. Além disso, a epinefrina, e não a norepinefrina, é a principal catecolamina liberada por essas células. Nos humanos, a epinefrina representa 80% das catecolaminas liberadas pela medula suprarrenal e a norepinefrina os outros 20%.

A acetilcolina, e não a norepinefrina, é o neurotransmissor liberado por alguns neurônios simpáticos pós-ganglionares. Por exemplo, os neurônios simpáticos pós-ganglionares que inervam as glândulas sudoríparas écrinas são colinérgicos. Os receptores muscarínicos são os receptores de acetilcolina envolvidos e, portanto, são bloqueados pela atropina. Alguns vasos sanguíneos também são inervados por neurônios simpáticos pós-ganglionares colinérgicos. Além de liberar acetilcolina, os neurônios pós-ganglionares, que inervam as glândulas sudoríparas, também liberam neuropeptídeos, incluindo o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e o polipeptídeo intestinal vasoativo.

Neurônios Parassimpáticos Pós-ganglionares

A acetilcolina é o neurotransmissor liberado pelos neurônios parassimpáticos pós-ganglionares. A Tabela 11-1 apresenta os efeitos desses neurônios nos diversos órgãos. Suas ações são mediadas por receptores muscarínicos. Com base em estudos de ligação, da ação de antagonistas seletivos e da clonagem molecular, cinco tipos de receptores muscarínicos foram identificados (Capítulo 6). A atividade dos receptores M_1 aumenta a secreção ácida do estômago. O receptor M_2 é o tipo mais abundante nos músculos lisos, incluindo os do intestino, do útero, da traqueia e da bexiga. Além disso, ele também é encontrado nos gânglios autônomos e no coração, onde desempenha funções cronotrópica e inotrópica negativas (Capítulo 18). Os receptores M_3 também estão presentes no músculo liso de diversos órgãos e, apesar de serem menos abundantes do que os receptores M_2, parece que os padrões contráteis normais demandam que ocorra interação entre os dois tipos de receptores. De modo semelhante ao que ocorre com os receptores M_2, os receptores M_4 são encontrados nos gânglios autônomos e, portanto, participam da transmissão sináptica nesses locais. Os receptores M_5 são encontrados no músculo esfincteriano da pupila, no esôfago e na glândula parótida, bem como nos vasos sanguíneos cerebrais.

Da mesma forma que os receptores adrenérgicos, os receptores muscarínicos têm diversas ações distintas. Alguns dos seus efeitos são mediados por sistemas específicos de segundos mensageiros. Por exemplo, os receptores muscarínicos M_2 do coração atuam por meio do sistema do trifosfato de inositol e também podem inibir a adenilil ciclase e, consequentemente, a síntese de AMPc. Os receptores muscarínicos também abrem ou fecham canais iônicos, especialmente os canais de K^+ ou Ca^{++}. Sua ação nos canais iônicos provavelmente ocorre pela ativação de proteínas G. O relaxamento do músculo liso vascular por efeito nas células endoteliais, que produzem o fator relaxante derivado do endotélio (EDRF), representa uma terceira ação dos receptores muscarínicos. O EDRF é, na realidade, o óxido nítrico, gás liberado quando a arginina é convertida em citrulina pela óxido nítrico sintase (Capítulo 18). O óxido nítrico relaxa o músculo liso vascular pela estimulação

NA CLÍNICA

A **doença de Chagas** resulta da infecção pelo parasita *Trypanosoma cruzi*. Cerca de 18 milhões de pessoas são acometidas em todo o mundo, e aproximadamente 50.000 morrem a cada ano em consequência de complicações da doença. As formas mais graves dessa doença envolvem o alargamento do esôfago, cólon e coração. A perda do controle parassimpático é componente importante nos estágios iniciais da doença; imediatamente após a infecção inicial, os neurônios parassimpáticos que inervam o coração, esôfago e cólon são destruídos, causando arritmias (e até a morte súbita) e redução do peristaltismo. Nos estágios crônicos, a cardiomiopatia (disfunção do miocárdio), que pode levar ao óbito, se desenvolve em 30% das pessoas infectadas. Apesar de a patogenia da cardiomiopatia não ser totalmente conhecida, uma hipótese envolve a autoimunidade. Encontraram-se anticorpos contra os antígenos do parasita que se ligam aos receptores β-adrenérgicos e colinérgicos M_2 no coração. Esses anticorpos, além de desencadearem respostas autoimunes, que destroem o músculo cardíaco, também atuam como agonistas desses receptores, causando resposta inapropriada do sistema cardiovascular às variações da demanda externas.

NA CLÍNICA

O controle simpático da pupila é às vezes afetado por doenças. Por exemplo, a interrupção da inervação parassimpática da cabeça e do pescoço resulta na **síndrome de Horner.** Essa síndrome é caracterizada pela tríade miose (constrição anormal da pupila), ptose (causada pela paralisia do músculo tarsal superior) e anidrose (perda da sudorese) facial. **Enoftalmia** (retração do olho para dentro da órbita) também ocorre em alguns animais (camundongos, cães e gatos, entre outros), mas nos seres humanos não ocorre enoftalmia verdadeira; entretanto, ocorre enoftalmia aparente, ilusão causada pelo fechamento parcial da pálpebra devido à ptose. A síndrome de Horner pode ser produzida por lesão que (1) destrua os neurônios simpáticos pré-ganglionares na porção superior da medula torácica, (2) interrompa a cadeia simpática cervical, ou (3) danifique a porção inferior do tronco cerebral, na região da formação reticular, por meio da qual as vias descendentes passam em seu trajeto em direção à medula para ativar os neurônios simpáticos pré-ganglionares.

da guanilato ciclase, aumentando, consequentemente, os níveis de GMPc que, por sua vez, ativa a proteinocinase dependente de GMPc (Capítulo 3).

O número de receptores muscarínicos é regulado e a exposição a agonistas muscarínicos reduz o número de receptores por sua internalização.

CONTROLE CENTRAL DA FUNÇÃO AUTÔNOMA

As descargas dos neurônios autônomos pré-ganglionares são controladas por vias que fazem sinapse com eles. As vias que influenciam a atividade autônoma incluem as vias dos reflexos espinais e do tronco cerebral, bem como dos sistemas descendentes de controle que se originam em níveis mais elevados do sistema nervoso, como o hipotálamo.

Exemplos do Controle Autônomo de Determinados Órgãos

O controle autônomo de diversos alvos depende de circuitos reflexos locais e de sinais de áreas do SNC (Fig. 11-1).

Pupila

Os músculos esfincteriano e dilatador da íris determinam o tamanho da pupila. A ativação da inervação simpática do olho dilata a pupila, o que ocorre durante momentos de excitação emocional e, também, em resposta a estímulos dolorosos. A norepinefrina é o neurotransmissor presente nas sinapses simpáticas pós ganglionares e atua nos receptores α.

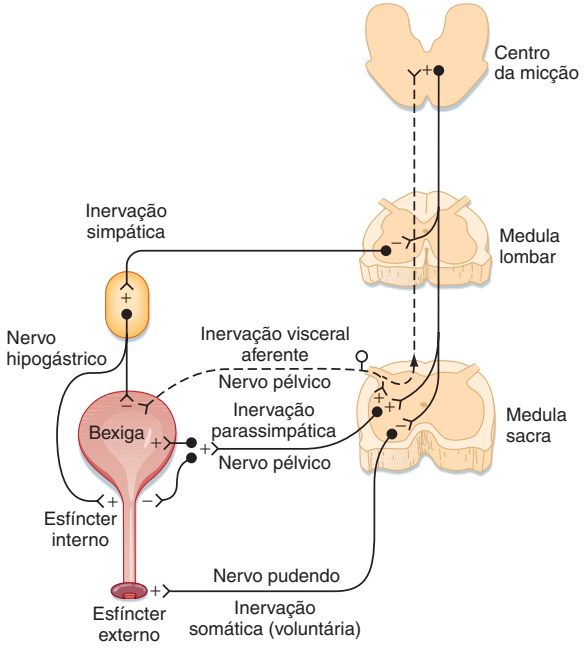
O sistema nervoso parassimpático apresenta efeito contrário ao do sistema nervoso simpático no tamanho da pupila. Enquanto o sistema simpático causa dilatação pupilar, o sistema parassimpático contrai a pupila. A acetilcolina, que atua nos receptores muscarínicos, é o principal neurotransmissor na sinapse parassimpática pós-ganglionar. Entretanto, peptídeos neuromoduladores também podem ser liberados por alguns neurônios.

O tamanho da pupila é reduzido pelo **reflexo pupilar à luz** e durante a acomodação para a visão próxima. No reflexo pupilar à luz, a luz que atinge a retina é processada pelos circuitos retinianos que excitam células ganglionares retinianas do tipo W (Capítulo 8). Essas células respondem à iluminação difusa. Os axônios de algumas células W se projetam por meio do nervo e do trato ópticos para a área pré-tectal onde fazem sinapse no núcleo olivar pré-tectal. Esse núcleo contém neurônios que também respondem à iluminação difusa. A atividade dos neurônios do núcleo olivar pré-tectal causa constrição pupilar por comunicações bilaterais com os neurônios parassimpáticos pré-ganglionares nos núcleos de Edinger-Westphal. O reflexo resulta na contração dos músculos esfincterianos da pupila nos dois olhos.

Na **resposta de acomodação,** a informação das células M da retina é transmitida para o córtex estriado pela via visual geniculo-estriada (Capítulo 8). Imagina-se que o estímulo que desencadeia a acomodação seja a imagem retiniana desfocada e a disparidade do tamanho da imagem entre os dois olhos. Depois que a informação é processada no córtex visual, os sinais são transmitidos, direta ou indiretamente, para o córtex temporal médio, onde ativam os neurônios na área visual conhecida como MT. Os neurônios MT transmitem sinais para o mesencéfalo que ativam neurônios parassimpáticos pré-ganglionares nos núcleos de Edinger-Westphal bila-

NA CLÍNICA

O reflexo pupilar à luz, às vezes, está ausente em pacientes com sífilis, que afeta o SNC (*i. e.*, na tabes dorsal). Apesar de a pupila não apresentar reação à luz, ela tem resposta de acomodação normal. Essa condição é conhecida como **pupila de Argyll Robertson.** O mecanismo exato desse efeito é controverso. Uma explicação se baseia no fato de que algumas fibras do trato óptico se projetam para a área pré-tectal no mesencéfalo. Essas fibras podem ser danificadas na meningite sifilítica, provavelmente pela presença de espiroquetas no espaço subaracnoide. Note que a área pré-tectal se projeta para o núcleo de Edinger-Westphal, também no mesencéfalo, cujas células dão origem à inervação parassimpática do olho, que controla o músculo esfincteriano da pupila. Apesar de os impulsos, para o núcleo olivar pré-tectal, estarem interrompidos, as fibras do trato óptico, que se projetam para o núcleo geniculado lateral, não são destruídos e, portanto, a visão é mantida, bem como a constrição pupilar durante a acomodação.



● **Figura 11-3.** Vias descendentes e eferentes dos reflexos que controlam a bexiga. As partes ascendentes e aferentes dos arcos reflexos não estão representadas, mas reporte-se ao texto para sua descrição. (Reproduzido de Groat WC, Booth AM. Em Dyck PJ et al [eds]: Peripheral Neuropathy, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1984.)

teralmente por axônios no nervo craniano III, resultando na constrição pupilar. Ao mesmo tempo, os sinais são transmitidos para o músculo ciliar, fazendo com que ele contraia. A contração do músculo ciliar permite que o cristalino se arredonde, aumentando seu poder de refração.

Bexiga

A bexiga é controlada por vias reflexas na medula e também por centro supraespinal (Fig. 11-3). A inervação simpática se origina de neurônios simpáticos pré-ganglionares nos segmentos lombares superiores da medula. Axônios simpáticos pós-ganglionares inibem o músculo liso **(músculo detrusor)** da bexiga e, também, tendem a excitar o músculo liso da região do trígono e o esfíncter uretral interno. O músculo detrusor é inibido tonicamente durante a fase de enchimento da bexiga e tal inibição evita a micção. A inibição do músculo detrusor é mediada pela ação da norepinefrina nos receptores β, enquanto a excitação do trígono e do esfíncter uretral interno é desencadeada pela ação da norepinefrina nos receptores α.

O esfíncter uretral externo também ajuda a prevenir a micção. O esfíncter é músculo estriado, sendo inervado por axônios motores dos nervos pudendos, que são nervos somáticos. Os neurônios motores estão localizados no **núcleo de Onuf,** localizado na medula sacra.

Os neurônios parassimpáticos pré-ganglionares, que controlam a bexiga, estão localizados na medula sacra (nos segmentos S2 e S3 ou S3 e S4). Esses neurônios colinérgicos se projetam pelos nervos pélvicos e são distribuídos para os gânglios do plexo pélvico e da parede da bexiga. Neurônios parassimpáticos pós-ganglionares na parede da bexiga inervam o músculo detrusor, assim como o trígono e o esfíncter. A atividade parassimpática contrai o músculo detrusor e relaxa o trígono e o esfíncter. Essas ações resultam na **micção** ou eliminação de urina. Alguns neurônios pós-ganglionares são colinérgicos e outros são purinérgicos (eles liberam ATP).

Normalmente, a micção é controlada pelo **reflexo da micção** (Fig. 11-3). Mecanorreceptores na parede da bexiga são excitados pela contração e estiramento dos músculos da parede da bexiga. Portanto, à medida em que a urina se acumula e distende a bexiga, os mecanorreceptores começam a disparar. A pressão na bexiga é baixa durante seu enchimento (5 a 10 cm H_2O), mas aumenta abruptamente com o início da micção. A micção pode ser desencadeada por via reflexa ou voluntariamente. Na micção reflexa, fibras aferentes da bexiga excitam os neurônios que se projetam para o tronco cerebral e ativam o centro da micção na porção rostral da ponte **(centro de Barrington)**. As projeções ascendentes também inibem neurônios simpáticos pré-ganglionares que impedem a micção. Quando determinado nível de atividade é atingido nessa via ascendente, a micção é desencadeada pelo centro de micção. Os impulsos chegam à medula sacra pela via retículoespinal. A atividade na projeção simpática da bexiga é inibida e as projeções parassimpáticas são ativadas. A contração do músculo da parede da bexiga causa descarga acentuada dos mecanorreceptores que inervam a parede e, consequentemente, acentuam a ativação da alça supraespinal. Isso resulta no esvaziamento da bexiga.

Também existe uma via reflexa medular para a micção. Em recém-nascidos, essa via é operacional. Entretanto, com o amadurecimento, as vias supraespinais de controle assumem o papel dominante no desencadeamento da micção. Após lesões da medula, os adultos perdem o controle durante a fase de choque espinal (incontinência urinária). À medida que a medula se recu-

pera do choque espinal, a bexiga recupera parte de sua função devido à acentuação do reflexo medular de micção. No entanto, o tônus da bexiga está aumentado, levando a esvaziamento incompleto. Essas circunstâncias frequentemente levam ao desenvolvimento de infecções urinárias.

Centros Autônomos Cerebrais

Um centro autônomo consiste na rede local de neurônios que respondem a impulsos provenientes de uma fonte em particular, que influencia neurônios distantes por longas vias eferentes. Por exemplo, o centro de micção é o centro autônomo na ponte que regula a micção. Outros centros autônomos com diversas funções também estão localizados no encéfalo. Os centros vasomotor e vasodilatador estão situados no bulbo, enquanto os centros respiratórios estão no bulbo e na ponte. A maior concentração de centros autônomos, provavelmente, está localizada no hipotálamo.

Hipotálamo

O hipotálamo é parte do diencéfalo. A Figura 11-4 mostra alguns núcleos do hipotálamo. No eixo rostrocaudal, o hipotálamo pode ser subdividido em três regiões: **regiões supraquiasmática, tuberal** e **mamilar.** Continuando, anteriormente, a partir do hipotálamo, encontram-se estruturas telencefálicas, a região pré-óptica e o septo. As regiões pré-óptica e septal ajudam a regular a função autonômica. Tratos importantes que cruzam o hipotálamo incluem o **fórnix,** o **feixe medial do prosencéfalo** e o **trato mamilar.** O fórnix é usado como ponto de referência que divide o hipotálamo em medial e lateral.

O hipotálamo tem diversas funções; ver o Capítulo 40 para discussão do controle da função endócrina pelo hipotálamo. Aqui, enfatizamos seu controle na função autonômica.

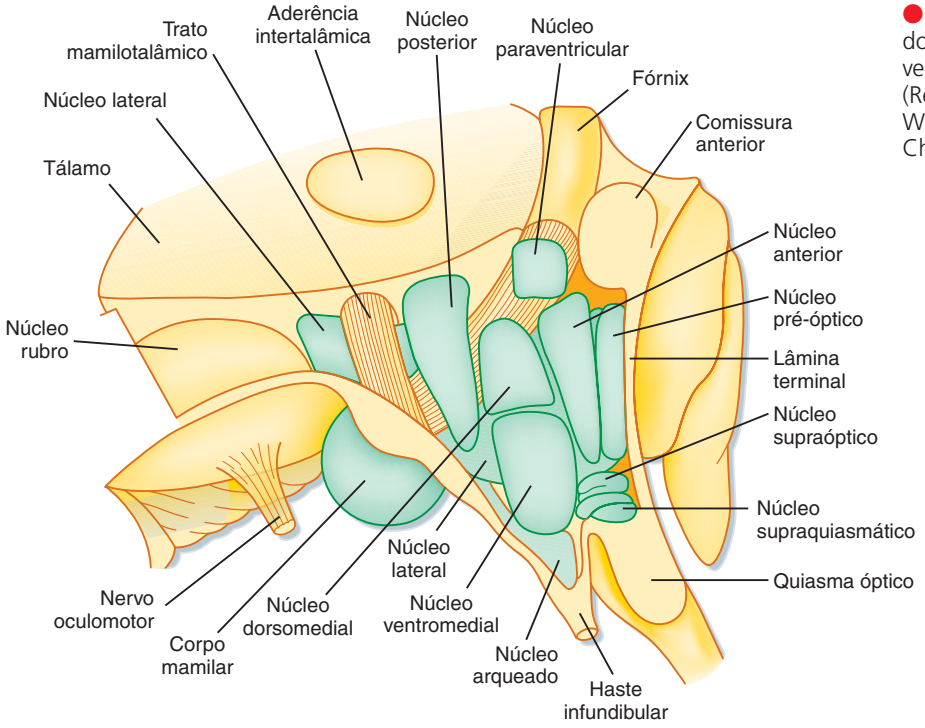
Regulação da Temperatura

Animais homeotérmicos são capazes de regular sua temperatura corporal. Quando a temperatura ambiental diminui, o corpo se adapta, reduzindo a perda de calor e aumentando sua produção. Por outro lado, quando a temperatura aumenta, o corpo aumenta a perda de calor e reduz sua produção.

As informações sobre a temperatura externa são fornecidas por termorreceptores na pele (e, provavelmente, em outros órgãos, como os músculos). A temperatura interna é monitorada por neurônios termorreceptivos centrais na parte anterior do hipotálamo. Os termorreceptores centrais monitoram a temperatura do sangue. O sistema atua como servomecanismo (sistema de controle que usa o *feedback* negativo para operar outro sistema) determinado pela temperatura corporal normal. Sinais de erro, que representam um desvio da temperatura normal, desencadeiam respostas que tendem a restabelecer a temperatura corporal. Essas respostas são mediadas pelos sistemas autônomo, somático e endócrino.

O resfriamento causa tremores por meio de contrações musculares sincrônicas que aumentam a produção de calor. O aumento da atividade da tireoide e da atividade neurológica simpática tende a aumentar o metabolismo e, consequentemente, a produção de calor. A perda de calor é reduzida pela ereção dos pelos e vasoconstrição cutânea. A ereção dos pelos é eficaz em animais peludos, mas não nos seres humanos, nos quais causa arrepios. Além disso, o hipotálamo, por meio de suas conexões difusas para as regiões corticais, influencia a decisão de iniciar um comportamento somático associado que, nesse caso, poderia levar o indivíduo a vestir um casaco.

O aquecimento corporal causa alterações na direção contrária. A atividade da tireoide diminui, levando à



● **Figura 11-4.** Os principais núcleos do hipotálamo vistos a partir do terceiro ventrículo. A porção anterior está à direita. (Reproduzido de Nauta WJH, Haymaker W: The Hypothalamus. Springfield, IL, Charles C. Thomas, 1969.)

NA CLÍNICA

Na febre, o ponto que determina a temperatura corporal está elevado. Isso pode ser causado pela liberação de **pirogênio** pelos microrganismos. O pirogênio altera o ponto de ajuste da temperatura normal, levando ao aumento na produção de calor por meio de tremores, e na sua conservação, pela vasoconstrição.

redução da atividade metabólica e da produção de calor. A perda de calor é aumentada pela sudorese e pela vasodilatação cutânea.

O hipotálamo atua como servomecanismo de temperatura. As respostas de perda de calor são organizadas pelo centro de perda de calor, formado por neurônios das regiões pré-óptica e anterior do hipotálamo. Como seria de se esperar, lesões nessa região impedem a sudorese e a vasodilatação cutânea e, se o indivíduo for colocado em ambiente aquecido, desenvolverá hipertermia. Por outro lado, a estimulação elétrica do centro de perda de calor causa vasodilatação cutânea e inibição do tremor. As respostas de conservação de calor são organizadas na parte posterior do hipotálamo, por neurônios que formam o centro de produção e conservação de calor. Portanto, lesões na região dorsolateral do corpo mamilar interferem com a produção e conservação de calor, podendo causar **hipotermia** quando o indivíduo está em ambiente frio. A estimulação elétrica dessa região do cérebro desencadeia tremores.

Respostas termorreguladoras também são produzidas quando o hipotálamo é aquecido ou resfriado. Essas respostas refletem a presença de neurônios termorreceptores centrais no hipotálamo.

Regulação da Ingestão de Alimentos

A ingestão de alimentos também é regulada por servomecanismo. Entretanto, o ponto de ajuste é afetado por diversos fatores. Sinais sensoriais que ajudam a regular a ingestão de comida funcionam tanto a curto prazo, para controlar a ingestão, quanto a longo prazo, para regular o peso corporal. Glicorreceptores localizados no hipotálamo, são sensíveis aos níveis glicêmicos e usam essa informação para controlar a ingestão de alimentos. Sua principal ação ocorre quando a glicemia está reduzida. Peptídeos opioides e o polipeptídeo pancreático estimulam a ingestão de alimentos, enquanto a colecistocinina a inibe. A insulina e os glicocorticoides da suprarrenal também afetam a ingestão de alimentos (Capítulos 38 e 42).

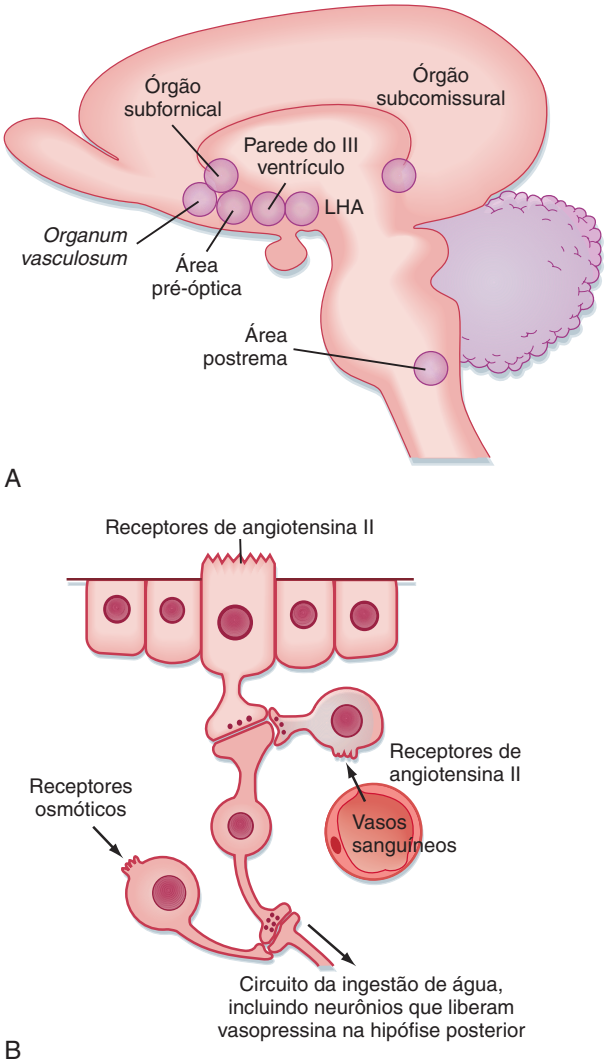
Lesões na região lateral do hipotálamo suprimem a ingestão de alimento **(afagia),** podendo levar à desnutrição e à morte. A estimulação elétrica da região lateral do hipotálamo estimula a ingestão de alimentos. Essas observações sugerem que a região lateral do hipotálamo contenha o **centro de alimentação.** O oposto ocorre estimulando-se o núcleo ventromedial do hipotálamo. Lesão nessa região causa **hiperfagia,** aumento na ingestão de alimentos que pode levar à obesidade, enquanto a estimulação elétrica dessa área interrompe o comportamento alimentar. Essa região do hipotálamo é conhecida como **centro da saciedade.** Os centros de alimentação e saciedade atuam reciprocamente.

Mais estudos são necessários para esclarecer o papel de outras partes do sistema nervoso no comportamento alimentar.

Regulação da Ingestão de Água

A ingestão de água também depende de servomecanismo. A ingestão de líquidos é influenciada pela osmolaridade e pelo volume do sangue (Fig. 11-5).

Com a privação de água, o líquido extracelular fica hiperosmótico, o que, por sua vez, causa hiperosmolaridade do líquido intracelular. O encéfalo contém neurônios que atuam como receptores osmóticos que detectam o aumento da pressão osmótica do líquido extracelular (Capítulo 34). Os receptores osmóticos parecem estar situados no *organum vasculosum* da lâmina terminal, um órgão circunventricular. Órgãos circunventriculares cercam os ventrículos cerebrais e não têm a barreira hematoencefálica. O órgão subfornical e o *organum vasculosum* estão envolvidos na sensação de sede. A área postrema atua como a zona quimiossensível que desencadeia os vômitos.



● **Figura 11-5. A,** Estruturas que podem participar na regulação da ingestão de água em camundongos. **B,** Circuitos neurais que sinalizam alterações na osmolaridade e no volume do sangue. (**A,** Reproduzido de Shepherd GM: Neurobiology. New York, Oxford University Press, 1983.)

A privação de água causa redução no volume do sangue que é sentida por receptores presentes no lado de baixa pressão do sistema vascular, incluindo o átrio direito (Capítulo 17). Além disso, a redução do volume sanguíneo desencadeia a liberação de renina pelos rins. A renina cliva o angiotensinogênio em angiotensina I que, a seguir, é hidrolisada a angiotensina II (Capítulo 34). Esse peptídeo estimula a ingestão hídrica por sua atuação nos receptores de angiotensina II em um dos órgãos circunventriculares, ou seja, o órgão subfornical. A angiotensina II também causa vasoconstrição e liberação de aldosterona e hormônio antidiurético (ADH).

A ingestão insuficiente de água, geralmente, é mais problemática do que a ingestão excessiva. Quando ocorre excesso na ingestão de água, esse excesso é facilmente eliminado pela inibição da liberação de ADH dos neurônios no núcleo supraóptico, nas suas terminações na hipófise posterior (Capítulo 40). Como mencionado antes, os sinais que inibem a liberação de ADH incluem o aumento do volume sanguíneo e a redução da osmolaridade do líquido extracelular. Outras áreas do hipotálamo, especialmente a região pré-óptica e o hipotálamo lateral, ajudam a regular a ingestão de água, assim como diversas estruturas fora do hipotálamo.

Outras Estruturas de Controle Autônomo

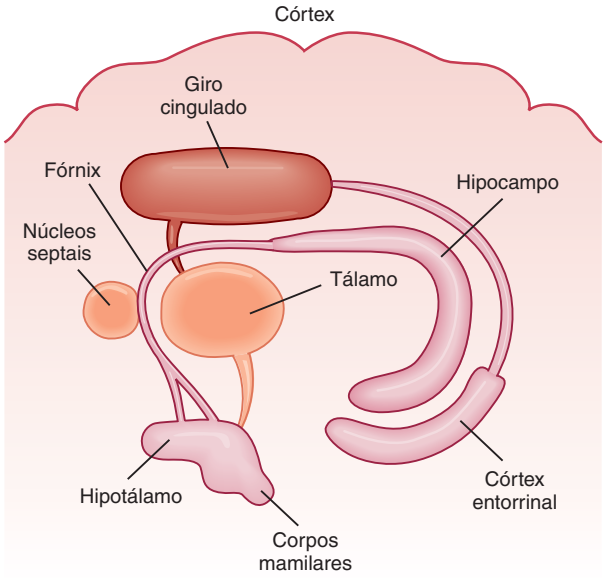
Diversas áreas do prosencéfalo, além do hipotálamo, também participam do controle autônomo. Essas regiões incluem o núcleo central da amígdala e o núcleo da estria terminal, assim como diversas áreas do córtex cerebral. As informações, provenientes das vísceras, chegam a esses centros autônomos de maior ordem por meio de sistema ascendente que envolve o núcleo do trato solitário, o núcleo parabraquial, substância cinza periaquedutal e o hipotálamo. As vias descendentes, que ajudam a controlar a atividade autônoma, se originam em estruturas como o núcleo paraventricular do hipotálamo, o grupo A5 de células noradrenérgicas, a região ventrolateral rostral do bulbo e os núcleos da rafe e estruturas adjacentes da parte ventromedial do bulbo.

Influências Neurais no Sistema Imunológico

O estresse ambiental pode causar imunossupressão, na qual o número das células T auxiliares e a atividade das células *natural killer* estão reduzidos. A imunossupressão pode, até mesmo, resultar do condicionamento clássico. Um mecanismo desse efeito envolve a liberação do fator liberador de corticotrofina (CRF) pelo hipotálamo. O CRF causa a liberação de hormônio adrenocroticotrófico (ACTH) pela hipófise; a liberação de ACTH estimula a secreção de corticosteroides pela suprarrenal, que causam imunossupressão (Capítulo 42). Outros mecanismos incluem ações neurais diretas no tecido linfoide. O sistema imunológico também pode influenciar a atividade neural.

Comportamento Emocional

O sistema límbico ajuda a controlar o comportamento emocional, em parte, por meio de influências no hipotálamo. O lobo límbico é, filogeneticamente, a parte mais antiga do córtex cerebral. Um circuito que conecta o lobo límbico ao hipotálamo (o circuito de Papez) regula o comportamento emocional. Os componentes neurais desse circuito são chamados sistema límbico (Fig. 11-6, Fig. 10-1).



● **Figura 11-6.** O circuito de Papez. (De Groves PM, Schlesinger K: Introduction to Biological Psychology, 2nd ed. Dubuque, IA, William C. Brown, 1982.)

O circuito de Papez conecta diversas áreas do neocórtex ao hipotálamo. A informação passa do giro cingulado para o córtex entorrinal e hipocampo e, daí, para os corpos mamilares do hipotálamo pelo fórnix. O trato mamilotalâmico, então, conecta o hipotálamo com os núcleos talâmicos anteriores que se projetam para o giro cingulado. Outras estruturas incluídas no circuito do sistema límbico incluem a amígdala e o núcleo da estria terminal.

Lesões bilaterais dos lobos temporais podem produzir a síndrome de Klüver-Bucy, caracterizada pela perda da capacidade de detectar e reconhecer o significado dos objetos a partir de pistas visuais (agnosia visual), tendência para examinar os objetos oralmente, atenção a estímulos irrelevantes, hipersexualidade, alterações nos hábitos alimentares e inibição emocional. Os componentes dessa síndrome podem ser atribuídos a danos a diversas partes do neocórtex e do córtex límbico. Por exemplo, alterações no comportamento emocional resultam, principalmente, de lesões na amígdala, enquanto a agnosia visual é causada por danos nas áreas visuais do neocórtex temporal.

■ CONCEITOS-CHAVE

1. O sistema nervoso autônomo é sistema motor que controla os músculos lisos, o músculo cardíaco e as glândulas. Ele ajuda a manter a homeostasia e coordena as respostas aos estímulos externos. Seus componentes incluem os sistemas nervosos simpático, parassimpático e entérico. Vias motoras autônomas têm neurônios pré-ganglionares e pós-ganglionares. Os neurônios pré-ganglionares encontram-se no SNC, enquanto os neurônios pós-ganglionares encontram-se nos gânglios periféricos.

2. Os neurônios simpáticos pré-ganglionares estão localizados na região tóraco-lombar da medula, enquanto que os neurônios simpáticos pós-ganglionares estão localizados nos gânglios paravertebrais e pré-vertebrais. Os neurônios parassimpáticos pré-ganglionares encontram-se nos núcleos dos nervos cranianos ou na medula sacra. Os neurônios parassimpáticos pós-ganglionares encontram-se nos órgãos alvo ou próximo a eles.
3. As fibras viscerais aferentes inervam receptores sensoriais viscerais. A maioria ativa reflexos, mas algumas têm função sensorial, como dor visceral e paladar.
4. O sistema nervoso entérico inclui os plexos mioentérico e submucoso na parede do trato gastrointestinal. O plexo mioentérico regula a motilidade, enquanto o plexo submucoso regula o transporte e secreção de íons e água.
5. Os neurotransmissores nas sinapses dos neurônios pré-ganglionares, nos gânglios autônomos, incluem a acetilcolina (atuando nos receptores nicotínicos e muscarínicos) e diversos neuropeptídeos. Os interneurônios, nos gânglios, liberam catecolaminas. Neurônios simpáticos pós-ganglionares geralmente liberam norepinefrina (atuando nos receptores adrenérgicos), apesar de também liberarem neuropeptídeos. Os neurônios simpáticos pós-ganglionares, que inervam as glândulas sudoríparas, liberam acetilcolina. Os neurônios parassimpáticos pós-ganglionares liberam acetilcolina (que atua nos receptores muscarínicos).
6. A pupila tem controle recíproco dos sistemas nervosos simpático e parassimpático. A atividade simpática causa dilatação pupilar (midríase); a atividade parassimpática causa constrição pupilar (miose).
7. O esvaziamento da bexiga depende das descargas parassimpáticas durante o reflexo de micção. A constrição simpática do esfíncter interno da uretra impede a micção. O reflexo da micção é desencadeado por receptores de estiramento, sendo controlado, nos adultos normais, pelo centro de micção localizado na ponte.
8. O hipotálamo tem diversos centros que controlam atividades autônomas e outras atividades, incluindo a perda de calor, produção e conservação de calor, alimentação e saciedade e a ingestão de líquidos.
9. O sistema límbico é formado por diversas estruturas corticais e subcorticais. Ele controla o comportamento emocional, em parte, por meio da ativação do sistema nervoso autônomo.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SEÇÃO TRÊS

MÚSCULO

James M. Watras

CAPÍTULO 12 Fisiologia do Músculo Esquelético
CAPÍTULO 13 Músculo Cardíaco
CAPÍTULO 14 Músculo Liso

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 12

Fisiologia do Músculo Esquelético

As células musculares são células altamente especializadas para conversão de energia química em energia mecânica. Especificamente, as células musculares usam a energia do trifosfato de adenosina (ATP) para gerar força ou realizar trabalho. Como o trabalho pode ter muitas formas (tais como locomoção, bombeamento de sangue ou peristaltismo), surgiram, pela evolução, vários tipos de músculo. Os três tipos básicos de músculos são: o **músculo esquelético,** o **músculo cardíaco** e o **músculo liso.**

O músculo esquelético age sobre o esqueleto. Por exemplo, nos membros, o músculo esquelético atua sobre uma articulação, permitindo, assim, ação de alavanca. O músculo esquelético está sob o controle voluntário (*i. e.*, controlado pelo sistema nervoso central) e exerce papel importante em numerosas atividades, tais como manutenção da postura, locomoção, fala e respiração. Quando observado ao microscópio, o músculo esquelético apresenta as estriações transversais (a intervalos de 2 a 3 μm), que produzem a disposição muito organizada das moléculas de actina e miosina no interior das células musculares. Portanto, o músculo esquelético é classificado como **músculo estriado.** O coração é composto por músculo cardíaco e, embora seja também músculo estriado, é um músculo involuntário (*i. e.*, controlado por marcapasso intrínseco e modulado pelo sistema nervoso autônomo). O músculo liso (que não tem as estriações evidentes dos músculos esquelético e cardíaco) é um músculo involuntário, encontrado, tipicamente, na parede de órgãos ocos, como o intestino e os vasos sanguíneos. Em todos os três tipos de músculos, a força é gerada pela interação das moléculas de actina e miosina, processo que requer aumento transitório da [Ca^{++}] intracelular.

Neste capítulo, a atenção é dirigida para os mecanismos moleculares subjacentes à contração do músculo esquelético. Os mecanismos que regulam a força da contração são também discutidos. Para colocar essa informação em perspectiva, é importante que, primeiro, se examine a organização básica do músculo esquelético.

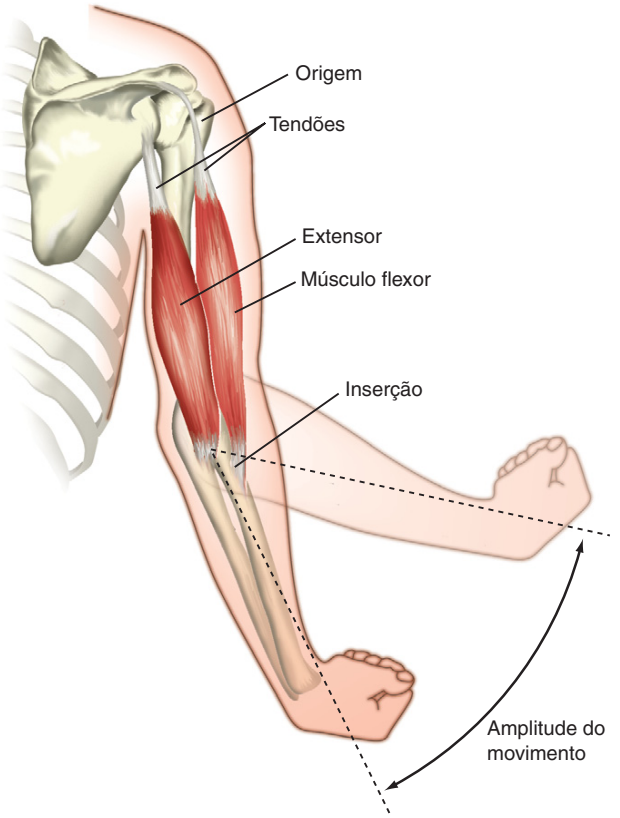
ORGANIZAÇÃO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

A Figura 12-1 ilustra os músculos esqueléticos que agem sobre a articulação do cotovelo. Os músculos são fixados ao osso em um dos lados da articulação. O ponto de fixação mais próximo ao processo espinhoso do osso é chamado de **origem,** enquanto o ponto de fixação na região distal (no lado distante da articulação) é chamado de **inserção.** Esses pontos de fixação são estabelecidos pelos **tendões** (tecido conjuntivo) na extremidade do músculo. Observe que o ponto de inserção é próximo à articulação do cotovelo, permitindo ampla variedade de movimento. Observe, também, que a articulação é cruzada por músculo **flexor,** em um lado, e por músculo **extensor** no lado oposto à articulação. Assim, a contração do músculo flexor (ver músculo bíceps na Fig. 12-1) resulta na diminuição do ângulo da articulação do cotovelo (trazendo o antebraço para mais perto do ombro), enquanto a contração do músculo extensor (ver músculo tríceps na Fig. 12-1) resulta em movimento inverso (estendendo o braço).

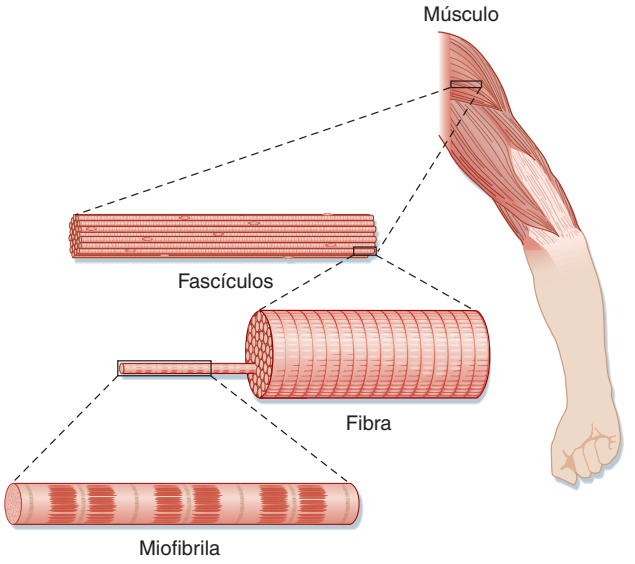
A estrutura básica do músculo esquelético é mostrada na Figura 12-2. Cada músculo é composto por numerosas células chamadas de **fibras musculares.** A camada de tecido conjuntivo, denominada **endomísio**, envolve cada uma dessas fibras. As fibras musculares individuais são agrupadas em **fascículos** que são envolvidos por outra camada de tecido conjuntivo, chamada **perimísio.** No perimísio estão os vasos sanguíneos e os nervos que suprem as fibras musculares individuais. Finalmente, os fascículos são agrupados para formar o músculo. A bainha de tecido conjuntivo que circunda o músculo é chamada de **epimísio.** Nas extremidades do músculo, as camadas de tecido conjuntivo se unem para formar um tendão que fixa o músculo ao esqueleto. As camadas de tecido conjuntivo são compostas, principalmente, por fibras colágenas e elásticas e servem para transmitir o movimento das moléculas de actina e miosina para que o esqueleto efetue o movimento. As camadas de tecido conjuntivo contribuem, também, para a tensão passiva do músculo e evitam danos às fibras musculares no caso de estiramento ou contração excessivos (ou ambos).

As células musculares esqueléticas individuais são delgadas (≈ 10 a 80 μm de diâmetro), mas podem ser extremamente longas (até 25 cm de comprimento). Cada fibra muscular esquelética contém feixes de filamentos, chamados **miofibrilas**, que cursam ao longo do eixo da célula. A estriação da célula resulta do padrão repetido das miofibrilas. Especificamente, é a disposição regular dos filamentos grossos e finos nessas miofibrilas, em conjunto com o alinhamento muito organizado das miofibrilas adjacentes, que origina a aparência estriada do músculo esquelético. As estriações podem ser observadas em fibras musculares intactas e nas miofibrilas.

A miofibrila pode ser dividida, longitudinalmente, em **sarcômeros** (Fig. 12-3). O sarcômero é delimitado por duas linhas escuras, chamadas de **linhas Z**, e representa a unidade contrátil que se repete no músculo esquelético. O comprimento médio de cada sarcômero é de 2 μm. Em cada lado da linha Z existe uma faixa clara **(banda I)** que contém os filamentos finos, compostos, principalmente, pela proteína **actina**. A área entre duas bandas I no sarcômero é a **banda A,** que contém os filamentos grossos, compostos, principalmente, pela proteína **miosina.** Os filamentos finos de actina se estendem da linha



● **Figura 12-1.** O músculo esquelético se prende ao esqueleto por meio dos tendões e, tipicamente, cruza uma articulação. Os pontos proximal e distal da fixação do tendão são denominados "origem" e "inserção", respectivamente. Note que a inserção é próxima à articulação, o que permite movimento de alcance amplo. Note, também, que os músculos esqueléticos prendem ambos os lados da articulação, o que permite a flexão e a extensão do antebraço.



● **Figura 12-2.** O músculo esquelético é composto por feixes de fibras musculares chamados fascículos. A fibra muscular representa uma célula muscular individual e contém feixes de miofibrilas. As estriações são causadas pela disposição dos filamentos grossos e finos. Ver texto para detalhes. (Redesenhado de Bloom W, fawcett DW: A Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia, Saunders, 1975.)

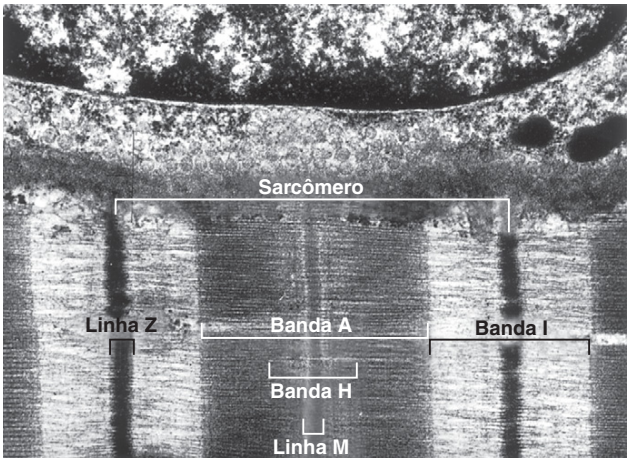
Z em direção ao centro do sarcômero e se sobrepõem sobre parte dos filamentos grossos. A área escura na extremidade da banda A representa essa região de sobreposição entre os filamentos finos e grossos. A área clara, presente no centro do sarcômero, é chamada de **banda H.** Esta área representa a porção da banda A que contém os filamentos grossos de miosina, mas nenhum filamento fino de actina. Portanto, os filamentos finos de actina se estendem da linha Z até a margem da banda H e se sobrepõem sobre parte do filamento grosso na banda A. Uma linha escura, chamada de **linha M**, é evidente no centro do sarcômero e inclui proteínas que parecem ser críticas para a organização e o alinhamento dos filamentos grossos no sarcômero.

Como ilustrado na Figura 12-3, na fibra muscular cada miofibrila é circundada pelo **retículo sarcoplasmático (RS)**. O RS é a rede intracelular de membranas que exerce papel crítico na regulação da [Ca^{++}] intracelular. Invaginações do sarcolema, chamadas de **túbulos T,** se estendem para o interior da fibra muscular, próximo às bordas da banda A (*i. e.*, próximo ao RS). O RS e os túbulos T, no entanto, são sistemas distintos de membranas. O RS é uma rede intracelular, enquanto os túbulos T estão em contato com o espaço extracelular. Espaço (≈ 15 nm de largura) separa os túbulos T do RS. A porção do RS mais próxima aos túbulos T é chamada de **cisterna terminal** e é o local de liberação do Ca^{++}, que é fundamental para a contração do músculo esquelético (ver adiante). As porções longitudinais do RS são contínuas às cisternas terminais e se estendem ao longo do comprimento do sarcômero. Essa porção do RS contém alta densidade de proteína da bomba de Ca^{++} (*i. e.*, Ca^{++}-ATPase), fundamental para o reacúmulo do Ca^{++} no RS e, portanto, para o relaxamento do músculo.

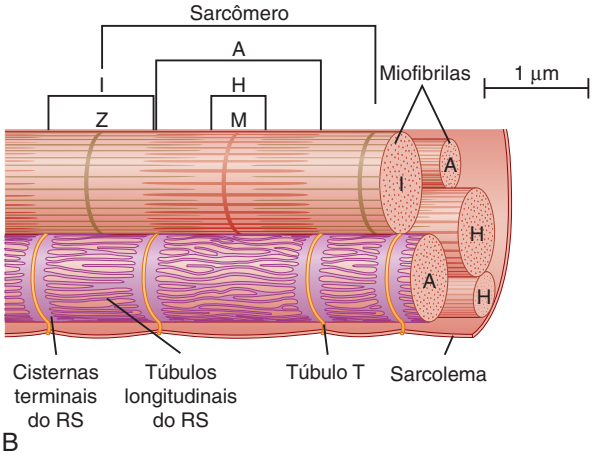
Os filamentos finos e grossos estão muito organizados nos sarcômeros das miofibrilas (Fig. 12-3). Como mencionado, os filamentos finos de actina se estendem da linha Z para o centro do sarcômero, enquanto os filamentos grossos de miosina têm localização central e se sobrepõem à parte dos filamentos opostos de actina. Os filamentos grossos e finos estão orientados de modo que, na região de sobreposição, do sarcômero, cada filamento grosso de miosina seja cercado por disposição hexagonal de filamentos finos de actina. É a interação Ca^{++}-dependente dos filamentos grossos de miosina com os filamentos finos de actina que gera a força de contração após a estimulação do músculo (ver adiante).

Os filamentos grossos de miosina são ancorados às linhas Z pela proteína do citoesqueleto, chamada **titina.** A titina é uma proteína elástica muito grande (peso molecular com mais de 3.000 kDa), que se estende da linha Z ao centro do sarcômero e parece ser importante para a organização e o alinhamento dos filamentos grossos, no sarcômero. A titina pode, também, funcionar como um sensor mecânico e influenciar a expressão gênica e a degradação proteica de modo mecânico, dependente da atividade. Algumas formas de distrofia muscular têm sido atribuídas aos defeitos na titina.

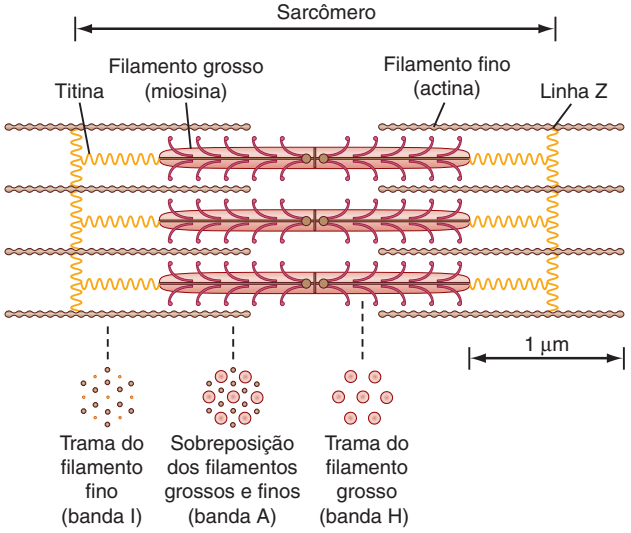
O filamento fino é formado pela agregação de moléculas de actina (denominadas **actina globular** ou **actina G**), formando um filamento de dois cordões, torcidos



A



B



C

● **Figura 12-3. A,** As miofibrilas estão dispostas em paralelo na fibra muscular. **B,** Cada fibrila é circundada pelo retículo sarcoplasmático (RS). As cisternas terminais do RS estão intimamente associadas aos túbulos T e formam a tríade na junção das bandas A e I. As linhas Z definem o limite do sarcômero. As estriações são formadas pela sobreposição das proteínas contráteis. Três bandas podem ser observadas, a banda A, a banda I e a banda H. A linha M é vista no meio da banda H. **C,** Organização das proteínas dentro de sarcômero único. O corte transversal da disposição das proteínas é também mostrado.

em hélice, chamado **actina F** ou **actina filamentosa** (Fig. 12-5). A proteína alongada do citoesqueleto, **nebulina,** se estende ao longo do comprimento do filamento fino e participa da regulação do comprimento desse mesmo filamento. Dímeros da proteína **tropomiosina** ocorrem ao longo de todo o filamento de actina e cobrem os sítios de ligação da miosina, nas moléculas de actina. Cada dímero de tropomiosina recobre sete moléculas de actina, com as sequências de dímeros de tropomiosina dispostas em configuração cabeça-cauda. O **complexo de troponina,** que consiste em três subunidades **(troponina T, troponina I** e **troponina C),** está presente em cada dímero de tropomiosina e influencia a posição da molécula de tropomiosina no filamento de actina e, portanto, a capacidade da tropomiosina inibir a ligação da miosina ao filamento de actina. A troponina T se liga à tropomiosina, a troponina I facilita a inibição da ligação da miosina à actina pela tropomiosina, e a troponina C se liga ao Ca^{++}. A ligação do Ca^{++} à troponina C promove o movimento da tropomiosina, sobre o filamento de actina, expondo os sítios de ligação da miosina e facilitando a interação dos filamentos de actina e miosina e a contração do sarcômero (ver adiante). Proteínas adicionais, associadas ao filamento fino, incluem a **tropomodulina**, **α-actinina** e **proteína capZ.** A tropomodulina está localizada na extremidade do filamento fino, em direção ao centro do sarcômero, e participa na determinação do comprimento do filamento fino. A α-actinina e a proteína capZ servem para ancorar o filamento fino à linha Z.

A organização do filamento grosso é mostrada na Figura 12-6. A **miosina** é uma proteína grande (≈ 480 kDa) que consiste em seis polipeptídeos diferentes, com um par de grandes cadeias pesadas (≈ 200 kDa) e dois pares de cadeias leves (≈ 20 kDa). As cadeias pesadas são enroladas em configuração de α-hélice para formar um longo segmento semelhante a bastão, com a porção N-terminal de cada cadeia pesada, formando grande cabeça globular. A região da cabeça se estende do filamento grosso em direção ao filamento fino de actina e é a porção da molécula que se liga à actina. A miosina também é capaz de hidrolisar o ATP e a atividade de ATPase está, também, localizada na cabeça globular. Os dois pares de cadeias leves estão associados à cabeça globular. Um desses pares de cadeias leves, denominado cadeia leve essencial, é crítico para a atividade ATPase da miosina. O outro par de cadeias leves, algumas vezes chamado de cadeias leves reguladoras, influencia a cinética da ligação da miosina e actina sob certas condições. Assim, a atividade ATPase da miosina reside na cabeça globular da miosina e requer a presença das cadeias leves (daí, cadeias leves "essenciais").

Os filamentos de miosina se formam pela associação cauda a cauda de moléculas de miosina, resultando, desse modo, em uma disposição bipolar do filamento grosso. O filamento grosso, então, se estende de cada lado da zona nua central, por meio de associação cauda-cabeça de moléculas de miosina, mantendo, assim, a organização bipolar do filamento grosso central na linha M. Tal arranjo bipolar é crítico para aproximar as linhas Z (*i. e.*, o encurtamento do comprimento do sarcômero) durante a contração. Os mecanismos que controlam essa estrutura muito organizada do filamento grosso de miosina não estão claros, embora se acredite que a proteína titina, do citoesqueleto, participe

NO NÍVEL CELULAR

As distrofias musculares constituem um grupo de distúrbios degenerativos geneticamente determinados. A **distrofia muscular de Duchenne** (DMD; descrita por G.B. Duchenne em 1861) é a distrofia muscular mais comum e afeta 1 em 3.500 meninos (de 3 a 5 anos de idade). Ocorre grave enfraquecimento muscular, com a maioria dos pacientes ficando preso à cadeira de rodas, em torno dos 12 anos de idade, e muitos morrem por falência respiratória na vida adulta (30 a 40 anos de idade). A DMD é uma doença recessiva, ligada ao X, relacionada com defeito no gene da distrofina que leva à deficiência da proteína distrofina no músculo esquelético, cérebro, retina e músculo liso. A **distrofina** é uma proteína grande (427 kDa), presente em baixas quantidades no músculo esquelético (0,025%). Está localizada na superfície intracelular do sarcolema, em associação a várias glicoproteínas integrais de membrana (formando um complexo distrofina-glicoproteína). Este complexo distrofina-glicoproteína permite a ligação estrutural entre o citoesqueleto subsarcolemal da célula muscular e a matriz extracelular (Fig. 12-4), e parece estabilizar o sarcolema, prevenindo, assim, a lesão (ruptura) induzida pela contração. O complexo distrofina-glicoproteína funciona, também, como suporte para as cascatas de sinalização celular que promovem a sobrevivência da célula.

Embora os defeitos no complexo distrofina-glicoproteína estejam envolvidos em muitas formas de distrofia muscular, estudos recentes identificaram algumas formas de distrofia muscular que envolvem outros mecanismos. Especificamente, um defeito no reparo do sarcolema (atribuído à perda ou mutação da proteína disferlina) parece ser a causa de, pelo menos, uma forma de distrofia muscular (**distrofia muscular da cintura pélvica 2B,** associada ao enfraquecimento muscular na região pélvica). Os defeitos na proteína titina (chamados de titinopatias) têm sido implicados em outras formas de distrofia muscular (p. ex., **distrofia muscular da cintura pélvica 2J** e **distrofia muscular tibial**). A ligação entre mutações da titina e distrofia muscular pode refletir a perda da capacidade de ligação da titina a um sinalossoma, que pode inibir a transcrição e promover a degradação da proteína. Esse último mecanismo mostrou que o sinalossoma inclui uma ligase de ubiquitina musculoespecífica (*i. e.*, MuRF2), que pode inibir um fator de transcrição (*i. e.*, fator de resposta do soro), promovendo a translocação para o citosol, e promover a degradação proteica (pela ubiquitinação — Capítulo 1). As mutações na protease **calpaína 3** (resultando na perda de atividade da protease) também têm sido implicadas em alguns tipos de distrofia muscular (p. ex., distrofia muscular da cintura pélvica 2A), aparentemente secundárias à apoptose.

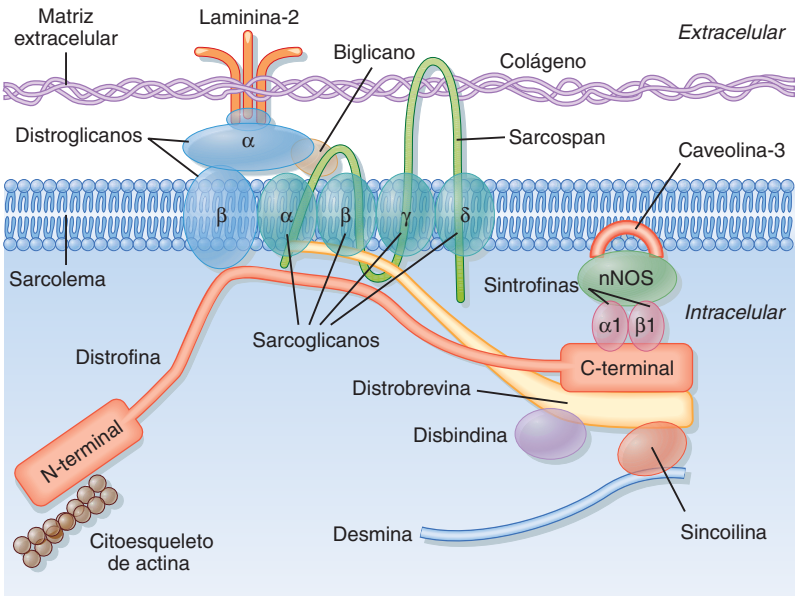


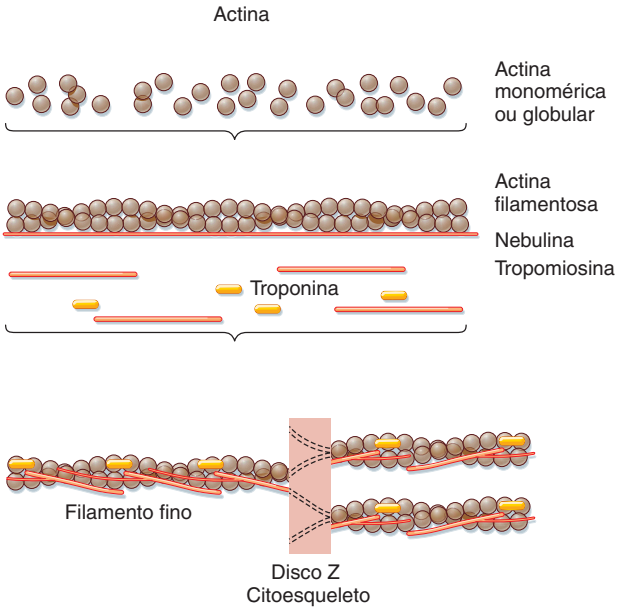
Figura 12-4. Organização do complexo distrofina-glicoproteína no músculo esquelético. O complexo distrofina-glicoproteína forma a ligação estrutural entre o citoesqueleto da célula muscular e a matriz extracelular, o que parece estabilizar o sarcolema e, assim, impedir a lesão (ruptura) induzida pela contração. A distrofia muscular de Duchenne está associada à perda da distrofina.

na formação de suporte para a organização e alinhamento do filamento grosso no sarcômero. Outras proteínas encontradas nos filamentos grossos (p. ex., **miomesina** e **proteína C**) podem participar, também, na organização bipolar ou empacotamento do filamento grosso (ou ambos).

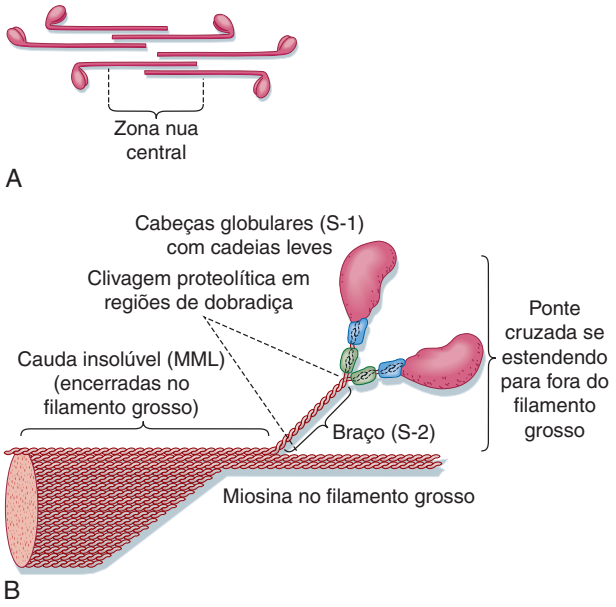
CONTROLE DA ATIVIDADE DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

Nervos Motores e Unidades Motoras

O músculo esquelético é controlado pelo sistema nervoso central. Especificamente, cada músculo esqueléti-



● **Figura 12-5.** Organização do filamento fino. A polimerização da actina monomérica em actina filamentosa forma o eixo do filamento fino. O filamento contém várias outras proteínas estruturais/reguladoras como nebulina, tropomiosina e troponina.



● **Figura 12-6.** Organização do filamento grosso. O filamento grosso é formado pela polimerização de moléculas de miosina em configuração cauda a cauda, que se estende a partir do centro do sarcômero **(A).** Uma molécula individual de miosina tem região de cauda e região de pontes cruzadas. A região das pontes cruzadas é composta de braço e cabeças globulares **(B).** As cabeças globulares contêm as cadeias leves que são importantes para a função de ATPase da miosina.

co é inervado por um **neurônio motor** α. Os corpos celulares de neurônios motores α estão localizados no corno ventral da medula espinal (Fig. 12-7; ver também Capítulo 9). Os axônios motores saem pelas raízes ventrais e alcançam o músculo por meio de nervos periféricos mistos. Os nervos motores se ramificam no músculo, com cada ramo inervando uma só fibra muscular. A sinapse colinérgica especializada que forma a **junção neuromuscular,** e o processo de transmissão neuromuscular, que gera um potencial de ação na fibra muscular, são descritos no Capítulo 6.

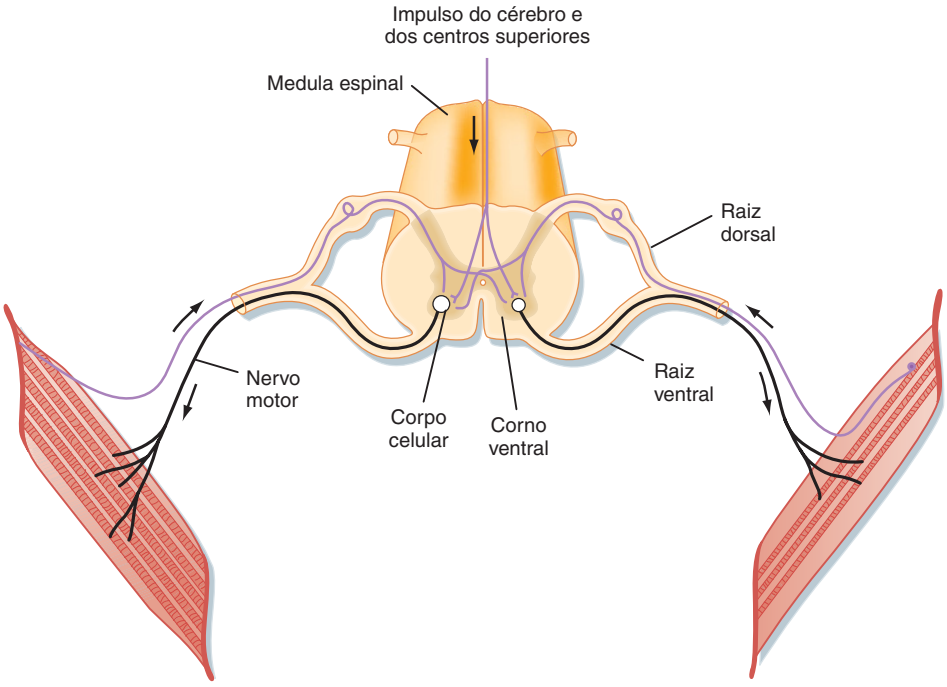
A **unidade motora** consiste no nervo motor e todas as fibras musculares inervadas por esse nervo. A unidade motora é a unidade contrátil funcional, porque todas as células musculares de uma unidade motora se contraem sincronicamente quando o nervo motor dispara. Dentro do músculo, o tamanho das unidades motoras varia dependendo da função do músculo. Nos músculos retos do olho, as unidades motoras são pequenas (*i. e.*, apenas pequeno número de fibras musculares são inervadas pelo neurônio motor) e, por isso, o movimento do olho pode ser precisamente controlado. Ao contrário, as unidades motoras das pernas são grandes, o que facilita o correr. A ativação de números variáveis de unidades motoras no músculo constitui um modo de como a tensão desenvolvida por esse músculo pode ser controlada (ver adiante).

A junção neuromuscular formada pelo neurônio motor α é chamada de **placa terminal** ou **placa motora** (ver Capítulo 6, para detalhes). A acetilcolina, liberada pelo neurônio motor α na junção neuromuscular, desencadeia um potencial de ação na fibra muscular que se propaga, rapidamente, ao longo do seu comprimento. A duração do potencial de ação, no músculo esquelético, é de menos de 5 ms. Isso contrasta com a duração do potencial de ação no músculo cardíaco, que é de, aproximadamente, 200 ms. A curta duração do potencial de ação no músculo esquelético permite contrações muito rápidas da fibra e fornece, ainda, outro mecanismo pelo qual a força de contração pode ser aumentada. O aumento de tensão do músculo por estimulação repetitiva é chamado de tetania (esse fenômeno é descrito em mais detalhes, adiante, neste capítulo).

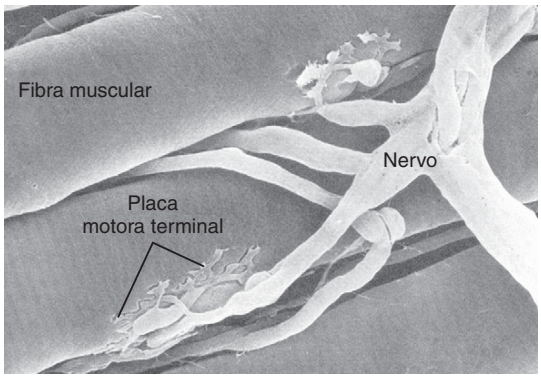
Acoplamento Excitação-Contração

Quando um potencial de ação é transmitido ao longo do sarcolema da fibra muscular e entra pelos túbulos T, o Ca^{++} é liberado das cisternas do RS para o mioplasma. Essa liberação de Ca^{++} do RS eleva a $[Ca^{++}]$ intracelular, o que, por sua vez, promove a interação actina-miosina e a contração. O curso temporal para o aumento da $[Ca^{++}]$ intracelular, em relação ao potencial de ação e ao desenvolvimento da força, é mostrado na Figura 12-8. O potencial de ação é extremamente breve (≈ 5 ms). A elevação da $[Ca^{++}]$ intracelular se inicia logo após o potencial de ação e atinge seu pico em, aproximadamente, 20 ms. Esse aumento da $[Ca^{++}]$ intracelular produz a contração chamada abalo.

O mecanismo de elevação da $[Ca^{++}]$ intracelular envolve a interação entre as proteínas do túbulo T e a cisterna terminal do RS adjacente. Como descrito acima (Fig. 12-3), o túbulo T representa uma invaginação do sarcolema que se estende para dentro da fibra muscular e forma associação íntima com duas cisternas terminais do RS. A associação do túbulo T com duas cisternas terminais opostas é chamada de **tríade.** Embora exista espaço (≈ 15 nm de largura) entre o túbulo T e as cisternas terminais, as proteínas atravessam este intervalo. Devido à sua aparência nas micrografias eletrôni-



A



B

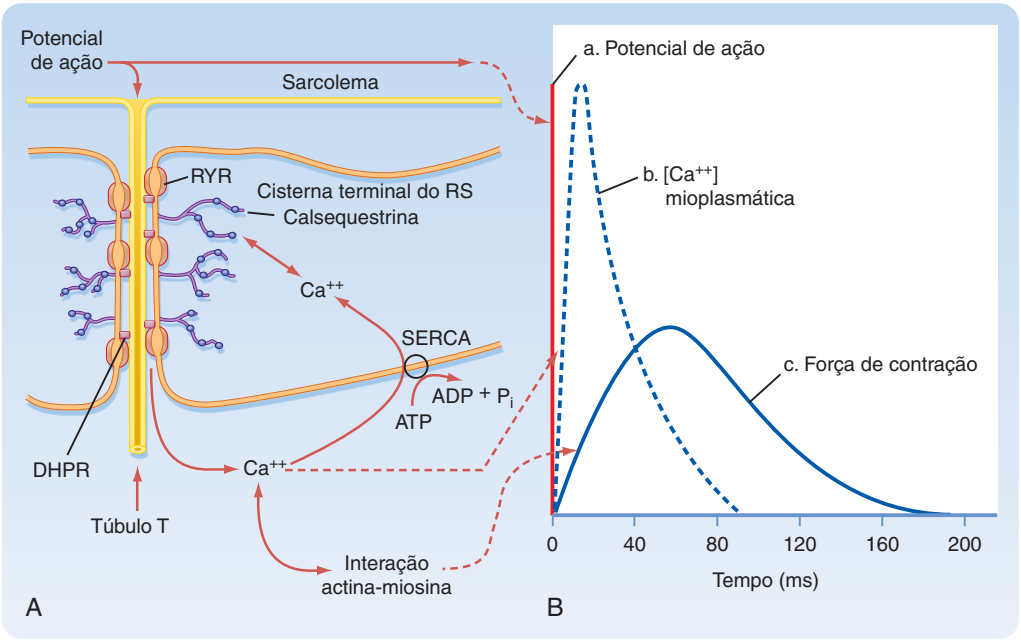
● **Figura 12-7.** O músculo esquelético é músculo voluntário, controlado pelo sistema nervoso central, com sinais eferentes (*i. e.*, potenciais de ação) que cursam do neurônio motor α para as fibras musculares. Cada neurônio motor pode inervar muitas fibras musculares no músculo, embora cada fibra muscular seja inervada por apenas um neurônio motor **(A). B,** Micrografia eletrônica de varredura, mostrando a inervação de várias fibras musculares, por neurônio motor único. (**B,** De Blooom W, Fawcett DW: A Textbook of Fhysiology, 12th ed. New York, Chapman & Hall, 1994.)

cas, essas pontes de proteínas são chamadas de **pés** (Fig. 12-9). Esses pés são os canais de liberação do Ca^{++} na membrana das cisternas terminais, que são responsáveis pela elevação da $[Ca^{++}]$ intracelular, em resposta ao potencial de ação. Como esse canal se liga à rianodina, ele é comumente chamado de **receptor** de **rianodina (RYR).** O RYR é uma proteína grande (≈ 500 kDa) que existe como homotetrâmero. Apenas pequena parte da molécula do RYR está realmente embebida na membrana do RS. A maior parte da molécula do RYR parece estar no mioplasma e cruza o espaço entre as cisternas terminais e o túbulo T (Fig. 12-10).

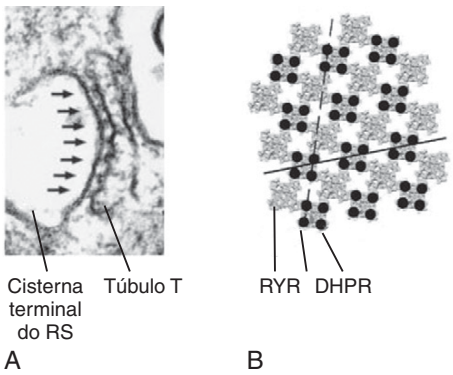
Na membrana do túbulo T, supõe-se que o RYR interaja com a proteína chamada **receptor para diidropiridina (DHPR).** O DHPR é um canal de Ca^{++} controlado por voltagem do tipo L, com cinco subunidades. Uma dessas subunidades se liga a fármacos bloqueadores do canal, da classe das diidropiridinas, e parece ser fundamental para que o potencial de ação, no túbulo T, induza a liberação do Ca^{++} pelo RS. Entretanto, o influxo de Ca^{++} para dentro da célula, através do DHPR, não é necessário para iniciar a liberação de Ca^{++} do RS. De fato, o músculo esquelético é capaz de se contrair na ausência de Ca^{++} extracelular ou com um mutante do DHPR, que não conduz Ca^{++}. Ao invés disso, a liberação de Ca^{++} pelas cisternas terminais do RS é resultado de alteração da conformação do DHPR, quando o potencial de ação percorre o túbulo T e essa mudança de conformação no DHPR, por meio de uma interação proteína-proteína, abre o RYR e libera Ca^{++} para o mioplasma.

As análises estruturais, incluindo o uso de técnicas de congelamento e fratura, fornecem evidências da íntima associação física do DHPR e RYR (Fig. 12-9). O DHPR, na membrana do túbulo T, parece estar diretamente oposto aos quatro cantos do canal RYR homotetramérico na membrana do RS.

Outras proteínas, localizadas próximas ao RYR, incluem a **calsequestrina, triadina** e **juntina** (Fig. 12-10). A calsequestrina é proteína de baixa afinidade de ligação ao Ca^{++}, presente na luz das cisternas terminais. Ela permite que o Ca^{++} seja "armazenado" em alta concentração e, desse modo, estabelece gradiente de concentração favorável que facilita o efluxo do Ca^{++}, do RS para o mioplasma, quando o RYR se abre. A triadina e



● **Figura 12-8.** A estimulação da fibra muscular esquelética desencadeia potencial de ação no músculo, que cursa pelo túbulo T e induz a liberação de Ca^{++} das cisternas terminais do RS **(A).** A elevação da [Ca^{++}] intracelular causa a contração. Quando o Ca^{++} é bombeado de volta para o RS, pela Ca^{++}-ATPase (SERCA), ocorre o relaxamento. **B,** Curso temporal do potencial de ação, do Ca^{++} mioplasmático transitório e da força de contração de um abalo.



● **Figura 12-9. A,** Micrografia eletrônica de tríade ilustrando os "pés" entre os túbulo T e o RS, que se supõe serem receptores rianodina (RYRs) no RS. **B,** Cada RYR no RS está associado a quatro receptores de diidropiridina (DHPRs) no túbulo T. (De Protasi F et al: Biophys J 79:2494, 2000.)

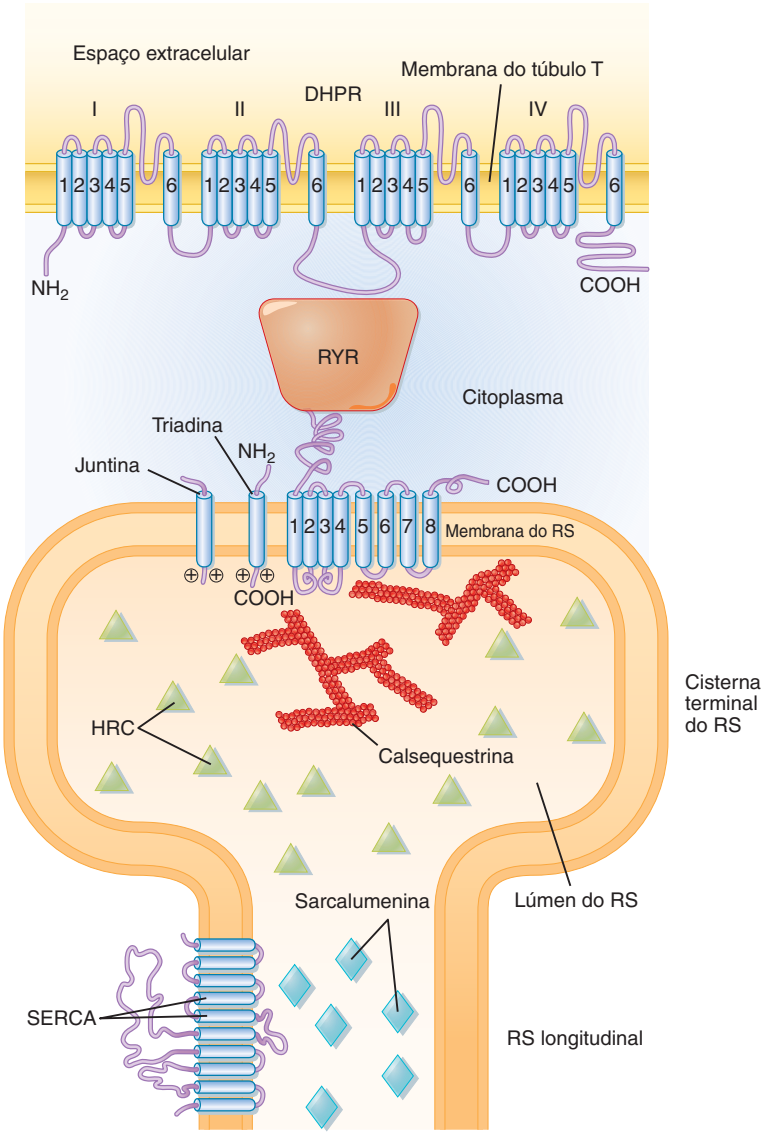
NO NÍVEL CELULAR

Vários estudos de mutações foram conduzidos para certificar a região do DHPR, que é importante para a abertura do RYR. Um sítio provável de interação (descrito na Fig. 12-10) é a alça mioplasmática entre os domínios transmembranares II e III na subunidade α_1 do DHPR. Acredita-se que a região do DHPR, sensora de voltagem, envolvida no movimento intramembranar de carga, resida nos segmentos transmembranares S_4 da subunidade α_1. As mutações genéticas do RYR ou do DHPR, ou em ambos, têm sido associadas aos distúrbios patológicos da [Ca^{++}] mioplasmática. Tais distúrbios incluem hipertermia maligna e doença do núcleo central, como descrito adiante. Essas mutações são caracteristicamente observadas na porção mioplasmática do RYR, embora tenham sido observadas mutações na alça mioplasmática do DHPR.

a juntina localizam-se na membrana das cisternas terminais e se ligam a ambos, RYR e calsequestrina; elas podem ancorar a calsequestrina próximo ao RYR e aumentar a capacidade de tamponamento no local de liberação do Ca^{++}. A **proteína de ligação ao cálcio, rica em histidina (HRC)**, é outra proteína de baixa afinidade de ligação ao Ca^{++} na luz do RS, embora seja menos abundante do que a calsequestrina. A HRC parece se ligar à triadina de modo Ca^{++}-dependente, o que aumenta a possibilidade de importância maior do que simplesmente servir como um tampão de Ca^{++}.

O relaxamento do músculo esquelético ocorre quando o Ca^{++} é sequestrado, de novo, pelo RS. A captação de Ca^{++} pelo RS é devida à ação da bomba de Ca^{++} (*i. e.*, a Ca^{++}-ATPase). Esta bomba não é exclusiva do músculo esquelético, sendo encontrada em todas as células em associação ao retículo endoplasmático. Ela é, apropriadamente, chamada de **SERCA,** que significa **cálcio ATPase do retículo endoplasmático e sarcoplasmático.** A SERCA é a proteína mais abundante no RS do músculo esquelético e está distribuída por todos os túbulos longitudinais e cisternas terminais. Ela transporta duas moléculas de Ca^{++} para sua luz por cada molécula de ATP hidrolisado. *Portanto, o Ca^{++} transitório, observa-

*Durante o transporte do Ca^{++}, a SERCA troca dois íons de Ca^{++} por dois íons de H^+ (*i. e.*, o H^+ é bombeado para fora do RS).

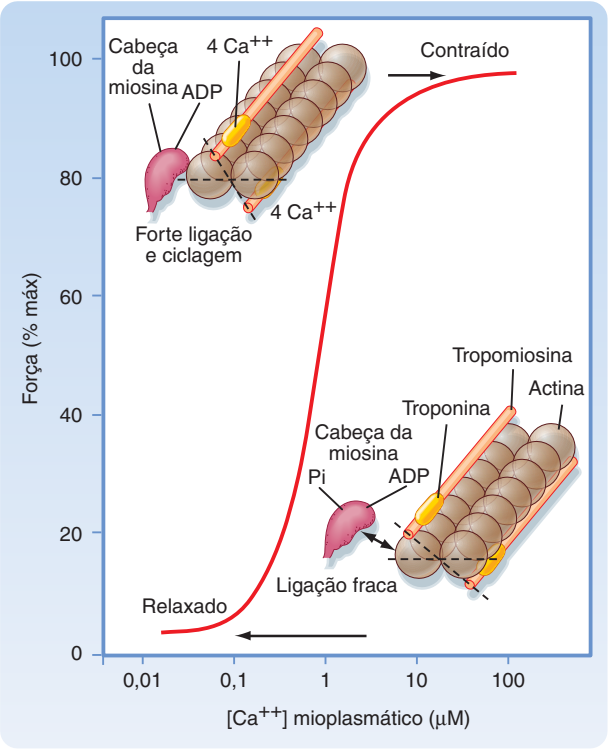


● **Figura 12-10.** Estrutura molecular e relações entre o receptor de diidropiridina (DHPR) na membrana do túbulo T, e o RYR na membrana do RS. A triadina é proteína associada ao RS, que participa na interação do RYR e DHPR. A calsequestrina é proteína de ligação de baixa afinidade ao Ca^{++}, que auxilia o acúmulo de Ca^{++} nas cisternas terminais. Ver texto para detalhes. (De Rossi AE, Dirksen RT: Muscle Nerve 33:715, 2006.)

do durante uma contração de abalo (Fig. 12-8), reflete a liberação de Ca^{++} da cisterna terminal pelo RYR e a recaptação, principalmente, para porção longitudinal do RS pela SERCA. A proteína **sarcalumenina,** de baixa afinidade de ligação ao Ca^{++}, está presente em todos os túbulos longitudinais do RS e nas regiões não juncionais das cisternas terminais, e acredita-se que esteja envolvida na transferência do Ca^{++} dos locais de captação do Ca^{++}, nos túbulos longitudinais, para os sítios de liberação do Ca^{++} nas cisternas terminais. Estudos recentes sugerem que a sarcalumenina aumenta a captação do Ca^{++} pela SERCA, pelo menos em parte, tamponando o Ca^{++} luminal próximo à bomba.

Interação Actina-Miosina: Formação das Pontes Cruzadas

Como mencionado, a contração do músculo esquelético requer o aumento da [Ca^{++}] intracelular. Além disso, o processo da contração é regulado pelo filamento fino. Como mostrado na Figura 12-11, a força contrátil (*i. e.*, a tensão) aumenta de modo sigmoide quando a [Ca^{++}] é aumentada acima de 0,1 μm, com a meia força máxima ocorrendo a menos de 1μm de Ca^{++}. O mecanismo pelo qual o Ca^{++} promove este aumento na tensão é o seguinte: o Ca^{++} liberado pelo RS se liga à troponina C. Uma vez ligada ao Ca^{++}, a troponina C facilita o movimento da molécula de tropomiosina associada em direção ao sulco do filamento de actina. Esse movimento da tropomiosina expõe o sítio de ligação da miosina no filamento de actina e permite que se forme uma ponte cruzada, gerando, assim, tensão (ver diante). A troponina C tem quatro sítios de ligação ao Ca^{++}. Dois desses sítios têm alta afinidade pelo Ca^{++}, mas ligam-se, também, ao Mg^{++} em repouso. Esses sítios parecem estar envolvidos no controle e no aumento da interação entre as subunidades troponina I e troponina T. Os outros dois sítios de ligação têm menos afinidade e se ligam ao Ca^{++} quando sua concentração aumenta, após a liberação pelo RS. A ligação da miosina aos filamentos de actina parece causar deslocamento adicional na tropomiosina. Embora determinada molécula de tropo miosina se estenda sobre sete moléculas de actina, existe a hipótese de que uma forte ligação da miosina à actina resulte em movimento da molécula de tropomiosina



● **Figura 12-11.** A força contrátil do músculo esquelético aumenta de modo dependente, de Ca^{++} como resultado da ligação do Ca^{++} à troponina C e o movimento subsequente da tropomiosina que se afasta dos sítios de ligação da miosina nas moléculas de actina. Ver texto para detalhes. (De MacLennan DH et al: J Biol Chem 272:28815, 1997.)

adjacente, talvez expondo os sítios de ligação da miosina em até 14 moléculas de actina. Essa capacidade da molécula de tropomiosina influenciar o movimento de outra pode ser consequência da íntima proximidade de moléculas de tropomiosina adjacentes (Fig. 12-12).

Ciclo das Pontes Cruzadas — Encurtamento do Sarcômero

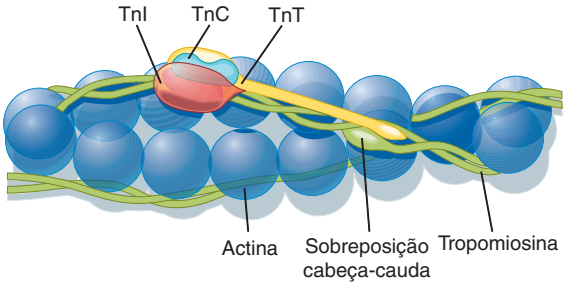
Uma vez a miosina e a actina ligadas, as alterações de conformação da molécula de miosina, dependentes de ATP, resultam no movimento dos filamentos da actina em direção ao centro do sarcômero. Isso diminui o comprimento do sarcômero e contrai a fibra muscular. O mecanismo pelo qual a miosina produz a força e encurta o sarcômero envolve quatro etapas básicas, coletivamente chamadas de ciclo das pontes cruzadas (marcados *a* até *d*, na Figura 12-13). No estado de repouso, considera-se que a miosina tenha hidrolisado, parcialmente, o ATP (estado *a*). Quando o Ca^{++} é liberado das cisternas terminais do RS, ele se liga à troponina C que, por sua vez, promove o movimento da tropomiosina no filamento de actina, de modo que os sítios de ligação da miosina na actina fiquem expostos. Isso, então, permite que a cabeça "energizada" da miosina se ligue à actina subjacente (estado *b*). Em seguida, a miosina passa por alteração de configuração, chamada "ação de catraca", que puxa o filamento de actina em direção ao centro do sarcômero (estado *c*). A miosina libera ADP e P_i durante a transição para o estado *c*. A ligação do ATP à miosina diminui a afinidade da miosina pela actina, resultando, assim, na liberação da miosina do filamento de actina (estado *d*). A miosina, então, hidrolisa parcialmente o ATP e parte da energia do ATP é usada para reerguer a cabeça da miosina e retornar ao estado de repouso. Se a $[Ca^{++}]$ intracelular

NA CLÍNICA

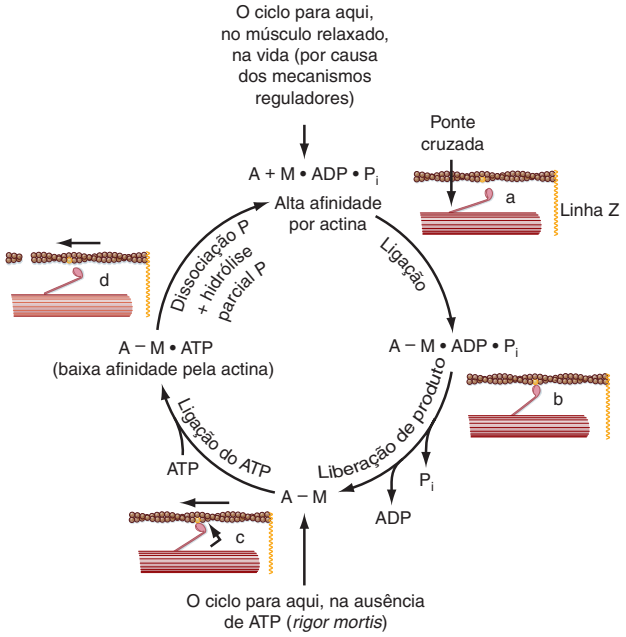
As doenças genéticas que causam alterações na homeostasia do Ca^{++}, no músculo esquelético, incluem a **hipertermia maligna (HM),** a **doença do núcleo central (DNC)** e a **doença de Brody (DB).** A HM é uma doença autossômica dominante que tem consequências que ameaçam a vida em certos casos cirúrgicos. Os anestésicos, como o halotano ou o éter e o relaxante muscular succinilcolina, podem produzir a liberação descontrolada de Ca^{++} do RS, resultando em rigidez da musculatura esquelética, taquicardia, hiperventilação e hipertermia. Essa condição é letal se não tratada imediatamente. Atualmente existe série de testes (usando-se as respostas contráteis de amostras de biópsias musculares) para avaliar se um paciente tem HM. A incidência de HM é de, aproximadamente, 1 em 15.000 crianças, e 1 em 50.000 adultos tratados com anestésicos. A HM resulta de defeito do canal de liberação do Ca^{++} no RS (RYR), que se torna ativado em presença dos anestésicos supracitados e resulta na liberação do Ca^{++} no mioplasma, prolongando, assim, a contração muscular (rigidez). O defeito do RYR não está restrito a um só lócus. Em alguns casos, a HM tem sido associada a defeito do DHPR do túbulo T.

A DNC é uma rara doença autossômica dominante que produz fraqueza muscular, perda de mitocôndrias das fibras musculares esqueléticas e alguma desintegração dos filamentos contráteis. A DNC, quase sempre, está associada à HM, de modo que os pacientes são tratados como sendo suscetíveis à HM nas situações cirúrgicas. Acredita-se que as regiões centrais desprovidas de mitocôndrias representem áreas de Ca^{++} intracelular elevado devido à mutação do RYR. Postula-se que a perda de mitocôndrias ocorra quando elas captam o Ca^{++} elevado, levando à sobrecarga mitocondrial do mesmo.

A DB é caracterizada por espasmo muscular indolor e relaxamento muscular prejudicado durante o exercício. Por exemplo, em uma corrida escada acima, os músculos enrijecem e, temporariamente, não podem ser usados. Essa anormalidade do relaxamento é observada nos músculos das pernas, braços e pálpebras e a resposta piora no frio. A DB pode ser autossômica recessiva ou dominante e pode envolver mutações em até três genes. Entretanto, a DB é ocorrência rara (afetando 1 em 10.000.000 de nascimentos). Parece que a DB resulta da diminuição da atividade da bomba de Ca^{++} SERCA1, encontrada nos músculos esqueléticos de contração rápida (ver adiante). A diminuição da atividade da SERCA1 tem sido associada à mutação do gene para SERCA1, embora possa, também, ser fator acessório que contribui, para a diminuição, de captação do Ca^{++} do RS, em músculos esqueléticos de contração rápida, em indivíduos com DB.



● **Figura 12-12.** Organização do filamento fino mostrando a disposição em dupla hélice da tropomiosina sobre o filamento de actina, com sequências de moléculas de tropomiosina dispostas em configuração cabeça-cauda. Essa configuração promove a interação da unidade de tropomiosina com a tropomiosina adjacente. É mostrado, também, o complexo troponina, que consiste em três subunidades: troponina C (TnC), troponina I (TnI) e troponina T (TnT). Ver texto para detalhes. (De Gordon AM et al: Physiol Rev 80:853, 2000.)



● **Figura 12-13.** Ciclo da ponte cruzada. **Estado a,** No estado relaxado, o ATP é hidrolisado parcialmente (M·ADP·P_i). **Estado b,** Em presença de Ca^{++} mioplasmático elevado, a miosina se liga à actina. **Estado c,** A hidrólise do ATP é completada, causando alteração conformacional na molécula de miosina que puxa o filamento de actina para o centro do sarcômero. **Estado d**, Novo ATP se liga á miosina e causa o desengate da ponte cruzada. A hidrólise parcial do ATP, recentemente ligado, reergue a cabeça da miosina, que agora está pronta para se ligar de novo. Se a [Ca^{++}] mioplasmática ainda estiver elevada, o ciclo se repete. Se a [Ca^{++}] mioplasmática estiver baixa, ocorre o relaxamento.

ainda estiver elevada, a miosina passará por outro ciclo de pontes cruzadas e produzirá outra contração do músculo. A ação de catraca da ponte cruzada é capaz de mover o filamento fino por, aproximadamente, 10 nm. O ciclo continua até que a SERCA bombeie Ca^{++} de volta para o RS. Quando o [Ca^{++}] intracelular diminui, o íon se dissocia da troponina C e o complexo troponina-tropomiosina se movimenta e bloqueia os sítios de ligação da miosina no filamento de actina. Se o suprimento de ATP se esgota, como acontece na morte, o ciclo para no estado "c", com a formação permanente de complexos actina-miosina (*i. e.*, estado de rigidez). Nesse estado, o músculo permanece rígido e a condição é chamada de ***rigor mortis*.**

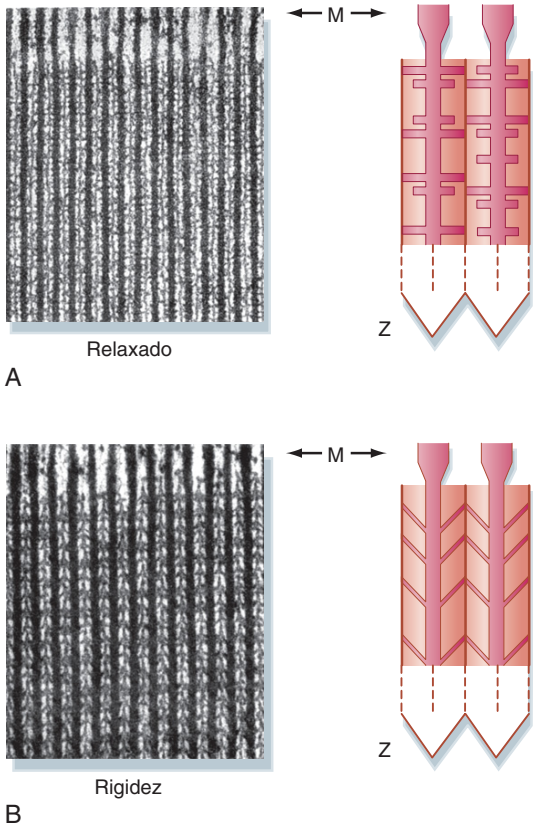
Como já foi observado, a formação dos filamentos grossos envolve a associação de moléculas de miosina em configuração cauda a cauda para produzir orientação bipolar (Fig. 12-6). Essa orientação bipolar permite que a miosina puxe os filamentos de actina para o centro do sarcômero, durante o ciclo das pontes cruzadas. No filamento grosso, as moléculas de miosina estão, também, orientadas em disposição helicoidal, de modo que as pontes cruzadas se estendam em direção a cada um dos seis filamentos finos que circundam o filamento grosso (Fig. 12-3). Essas projeções de pontes/miosinas podem ser vistas nas micrografias eletrônicas de músculo esquelético (Fig. 12-14) e parecem se estender, perpendicularmente, a partir dos filamentos grossos em repouso. No estado contraído, as pontes cruzadas de miosina se inclinam em direção ao centro do sarcômero, consistentes com a ação de catraca da cabeça da miosina.

O mecanismo do ciclo de ponte cruzada que foi descrito é chamado de **teoria do deslizamento dos filamentos,** porque a ponte cruzada da miosina está puxando o filamento de actina em direção ao centro do sarcômero, resultando, assim, em aparente "deslizamento" do filamento fino sobre o filamento grosso. Existe, entretanto, incerteza quanto ao número de moléculas de miosina que contribuem para a geração de força e se ambas as cabeças em determinada molécula de miosina estão envolvidas. Foi calculado que possam ser 600 cabeças de miosina por filamento grosso, com estequiometria de uma cabeça de miosina para 1,8 molécula de actina. Como resultado de considerações estéricas, é pouco provável que todas as cabeças de miosina possam interagir com a actina e os cálculos sugerem que, mesmo durante a máxima geração de força, apenas 20% a 40% das cabeças de miosina se ligam à actina.

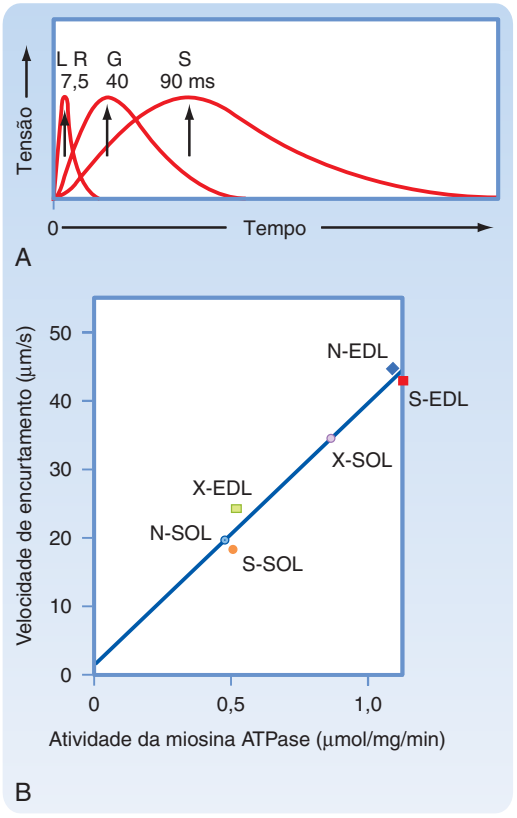
A conversão da energia química (*i. e.*, ATP) em energia mecânica, pelo músculo, é muito eficiente. Em preparações de músculo isolado, a eficiência mecânica máxima (≈ 65% de eficiência) é obtida na força submáxima de 30% da tensão máxima. Em humanos, na realização de exercício ergométrico constante, as eficiências mecânicas variam de 40% a 57%.

TIPOS DE MÚSCULO ESQUELÉTICO

O músculo esquelético pode ser classificado como músculo de **contração rápida** (também chamado de tipo IIA e tipo IIB) e de **contração lenta** (também chamado tipo I). Como mostrado na Figura 12-15, o músculo reto lateral do olho se contrai muito rapidamente, atingindo seu pico de tensão dentro de 7,5 ms após a estimulação. Ao contrário, o músculo gastrocnêmico da perna necessita de 40 ms para atingir seu pico de tensão. O músculo sóleo da perna requer ainda mais (≈90 ms) para desenvolver seu pico de tensão. Portanto, o músculo sóleo é classificado como músculo de contração lenta, enquanto o músculo reto lateral pode ser classi-



● Figura 12-14. Micrografia eletrônica do músculo esquelético nos estados relaxado e contraído (rigidez). A direção das pontes cruzadas no estado contraído é consistente com a ação de catraca da miosina, que puxa a actina para o centro do sarcômero. (Modificado de Patton H et al: Textbook of Physiology. Philadelphia, Saunders, 1989.)



● Figura 12-15. A, Os músculos variam de acordo com a velocidade de contração. G, gastrocnêmico da perna; LR, músculo reto lateral do olho; S, músculo sóleo da perna. **B,** A velocidade do encurtamento está correlacionada com a atividade ATPase da miosina. (**A,** De Montcastle V [ed]: Medical Physiology, 12th ed. St. Louis, Mosby, 1974; **B,** de Barany M, Close RI: J Physiol 213:455, 1971.) N-SOL, sóleo normal (contração lenta); N-EDL, extensor longo dos dedos dos pés (contração rápida); S-EDL, EDL autoinervado (nervo motor do EDL dissecado e ressuturado); S-SOL, sóleo autoinervado (nervo motor do solear dissecado e ressuturado); X-EDL, EDL de inervação cruzada (EDL inervado pelo nervo motor do sóleo); X-SOL, sóleo de inervação cruzada (solear inervado pelo nervo motor do EDL).

ficado como músculo de contração rápida. O músculo gastrocnêmio contém mistura de fibras de contração rápida e lenta e assim a velocidade de desenvolvimento de tensão, quando todo o músculo é estimulado, é uma média ponderada intermediária.

Correlação entre a velocidade de contração e atividade de ATPase da miosina também é observada e reflete a expressão de diferentes isoformas de miosina nos dois tipos de fibras musculares (Fig. 12-15). Embora a estrutura básica das isoformas de miosina nos músculos de contração rápida e de contração lenta seja semelhante (*i. e.*, duas cadeias pesadas com dois pares de cadeias leves), as isoformas são produtos de genes diferentes e, portanto, contêm diferentes sequências de aminoácidos.

As fibras rápidas e lentas podem ser distinguidas não apenas com base na atividade da ATPase da miosina, mas também pelas atividades das enzimas das vias metabólicas glicolítica e oxidativa (Tabela 12-1). Na maioria das fibras rápidas, a atividade das enzimas glicolíticas é alta e a atividade das enzimas oxidativas é baixa. Essas características se correlacionam com o número de mitocôndrias presentes na fibra. As micrografias eletrônicas das fibras rápidas mostram apenas poucas mitocôndrias quando comparadas ao grande número observado nas fibras lentas. As fibras rápidas têm, também, RS muito mais extenso do que as fibras lentas. Tipicamente, as fibras rápidas e as lentas se encontram misturadas na maioria dos músculos esqueléticos dos mamíferos.

Como as fibras rápidas são dependentes do metabolismo glicolítico, elas entram em fadiga rapidamente. Consequentemente, são usadas apenas ocasionalmente e por períodos curtos. Ao contrário, as fibras lentas satisfazem suas demandas metabólicas através da fosforilação oxidativa. Como resultado, esses músculos entram em fadiga mais lentamente e, por isso, são usados para atividades mais prolongadas (p. ex., a manutenção da postura). Algumas fibras rápidas têm tanto a capacidade glicolítica como a oxidativa elevadas. Tais fibras, chamadas de tipo IIA, são encontradas em mamíferos, porém não são comuns em humanos. As fibras cuja energia deriva principalmente da fosforilação oxidativa (*i. e.*, as fibras lentas tipo I e as fibras rápidas tipo IIA) contêm numerosas mitocôndrias e altos níveis da proteína de ligação ao oxigênio, a **mioglobina.** Como a mioglobina é vermelha, essas fibras são, algumas ve-

Tabela 12-1. Classificação Básica dos Tipos de Fibras Musculares Esqueléticas

	Tipo I: Oxidativa Lenta (Vermelha)	Tipo IIB: Rápida Glicolítica (Branca)	Tipo IIA*: Rápida Oxidativa (Vermelha)
Isoenzima da miosina (taxa da ATPase)	Lenta	Rápida	Rápida
Capacidade de bombeamento de Ca^{++} do retículo sarcoplasmático	Moderada	Alta	Alta
Diâmetro (distância de difusão)	Moderado	Grande	Pequeno
Capacidade oxidativa: conteúdo mitocondrial, densidade capilar, mioglobina	Alta	Baixa	Muito Alta
Capacidade glicolítica	Moderada	Alta	Alta

*Comparativamente rara em humanos e outros primatas. No texto, simples designação tipo II refere-se à fibra rápida glicolítica (tipo IIB).

Tabela 12-2. Propriedades das Unidades Motoras

Características	Classificação da Unidade Motora	
	Tipo I	*Tipo II*
Propriedades do Nervo		
Diâmetro da célula	Pequeno	Grande
Velocidade de condução	Rápida	Muito rápida
Excitabilidade	Alta	Baixa
Propriedades das Células Musculares		
Número de fibras	Poucas	Muitas
Diâmetro da fibra	Moderado	Grande
Força da unidade	Baixa	Alta
Perfil metabólico	Oxidativo	Glicolítico
Velocidade de contração	Moderada	Rápida
Fatigabilidade	Baixa	Alta

zes, chamadas de **"fibras vermelhas".** A Tabela 12-2 resume algumas das diferenças nas unidades motoras de músculos rápidos e lentos.

Além das diferenças entre fibras rápidas e lentas que acabam de ser descobertas, outras proteínas musculares são, também, expressas na fibra de modo tipoespecífico. Tais proteínas incluem a SERCA, as três subunidades de troponina, a tropomiosina e a proteína C. A expressão diferencial das isoformas da SERCA (SERCA1 em músculo de contração rápida e SERCA2 em músculo de contração lenta e músculo cardíaco) contribui para as diferenças da velocidade de relaxamento entre o músculo de contração rápida e o de contração lenta. A atividade da SERCA1 é maior que a da SERCA2. Portanto, a recaptação do Ca^{++} pelo RS ocorre mais rapidamente nos músculos rápidos e, como resultado, essas fibras apresentam tempo de relaxamento mais rápido. A expressão diferencial das isoformas da troponina e da tropomiosina influencia a dependência da contração ao Ca^{++}. As fibras lentas começam a desenvolver tensão em $[Ca^{++}]$ mais baixa do que as fibras rápidas. Esta diferença de sensibilidade ao Ca^{++} está, em parte, relacionada ao fato de que a isoforma da troponina C nas fibras lentas tem apenas sítio único de ligação com baixa afinidade ao Ca^{++}, enquanto a troponina C, das fibras rápidas, tem dois sítios de ligação com baixa afinidade. Entretanto, as mudanças da dependência da contração ao Ca^{++} não estão restritas às diferenças das isoformas da troponina C. Diferenças entre as isoformas da troponina T e tropomiosina são também encontradas. Portanto, a regulação da dependência da contração ao Ca^{++} é complexa e envolve contribuições de múltiplas proteínas do filamento fino.

O padrão de atividade no músculo é o principal determinante de ele adotar um fenótipo de contração rápida ou de contração lenta. Assim, é possível converter músculo de contração rápida em um músculo de contração lenta por meio da inervação cruzada ou da estimulação elétrica crônica, como discutido adiante neste capítulo. A ativação dependente do Ca^{++} da fosfatase calcineurina e o fator de transcrição "fator nuclear de células T ativadas" (NFAT) estão implicados nessa transição.

MODULAÇÃO DA FORÇA DA CONTRAÇÃO

Recrutamento

Modo simples de aumentar a força de contração de um músculo é recrutar mais fibras musculares. Como todas as fibras musculares de uma unidade motora são ativadas simultaneamente, recrutam-se mais fibras musculares ao se recrutarem mais unidades motoras. Como já observado, as fibras musculares podem ser classificadas como de contração rápida e contração lenta. O tipo de fibra é determinado pela sua inervação. Como, na unidade motora, todas as fibras são inervadas por um só neurônio motor α, todas as fibras de uma unidade motora são do mesmo tipo. As unidades motoras de contração lenta tendem a ser pequenas (100 a 500 fibras musculares) e são inervadas por neurônio motor α, que é facilmente excitado. Em contraste, as unidades motoras de contração rápida tendem a ser grandes (contendo 1.000 a 2.000 fibras musculares) e são inervadas por neurônios motores α que são mais difíceis de excitar. Assim, as unidades motoras de contração lenta tendem a ser recrutadas primeiro. Quanto mais força é necessária, mais unidades motoras de contração rápida são recrutadas. A vantagem de tal estratégia de recrutamento é que as primeiras fibras musculares recrutadas são as que têm alta resistência à fadiga. Além disso, o pequeno tamanho das unidades motoras de contração lenta permite o controle motor fino em baixos níveis de força. O processo de aumento da força da contração pelo recrutamento de unidades motoras adicionais é chamado de **somação espacial,** porque é a "soma" das forças das fibras musculares em área maior do músculo. Isso é o contrário da **somação temporal,** que é discutida adiante.

Tétano*

Os potenciais de ação nos músculos esqueléticos são quase uniformes e levam à liberação de pulso reprodutível de Ca^{++}, a partir do RS (Fig. 12-16). Um potencial de ação libera Ca^{++} suficiente para causar contração de abalo. Entretanto, a duração dessa contração é muito breve porque o Ca^{++} é muito rapidamente bombeado de volta para o RS. Se o músculo é estimulado uma segunda vez, antes de estar totalmente relaxado, a força da contração aumenta (painel do meio na Fig. 12-16). Portanto, as forças de abalo são amplificadas quando a frequência do estímulo aumenta. Em um alto nível de estimulação, a $[Ca^{++}]$ intracelular aumenta e é mantida por todo o período de estimulação (painel da direita na Fig. 12-16), e a quantidade de força desenvolvida excede em muito a observada durante o abalo. A resposta é chamada de tétano. Com frequência de estímulos intermediária, a $[Ca^{++}]$ intracelular retorna ao nível basal logo antes do próximo estímulo. No entanto, ocorre aumento gradual da força (painel do meio na Fig. 12-16). Esse fenômeno é chamado de tétano incompleto. Em ambos os casos, o aumento da frequência da estimulação produz a fusão dos abalos.

Supõe-se que a pequena geração de força durante o abalo, quando comparada com a vista durante um tétano, é devida à presença de componentes elásticos em série no músculo. Especificamente, quando o músculo é pouco estirado, logo após o início do potencial de ação, o músculo gera força de abalo que se aproxima da força tetânica máxima. Esse resultado, associado à observação de que o aumento transitório intracelular do Ca^{++}, durante o abalo é comparável ao observado durante o tétano, sugere que Ca^{++} suficiente é liberado para o mioplasma durante o abalo para permitir que as interações actina-miosina produzam tensão máxima. No entanto, a duração do Ca^{++} intracelular transitório durante o abalo é tão breve que os elementos contráteis podem não ter tempo suficiente para estirar completamente os componentes elásticos em série na fibra e no músculo. Como resultado, a tensão medida é submáxima. O aumento da duração do Ca^{++} intracelular transitório, como ocorre no tétano, fornece ao músculo tempo suficiente para estirar os componentes elásticos em série, resultando, assim, na expressão da força contrátil plena das interações actina-miosina (*i. e.*, tensão máxima). O estiramento parcial dos componentes elásticos em série (como é esperado durante um abalo), seguido por nova estimulação do músculo antes do completo relaxamento, por outro lado, deve produzir nível intermediário de tensão, semelhante ao observado no tétano incompleto. A localização dos componentes elásticos em série, no músculo esquelético, não é conhecida. Fonte em potencial é a própria miosina. Além disso, é provável que existam outras fontes de componentes elásticos em série, tais como o tecido conjuntivo e a titina.

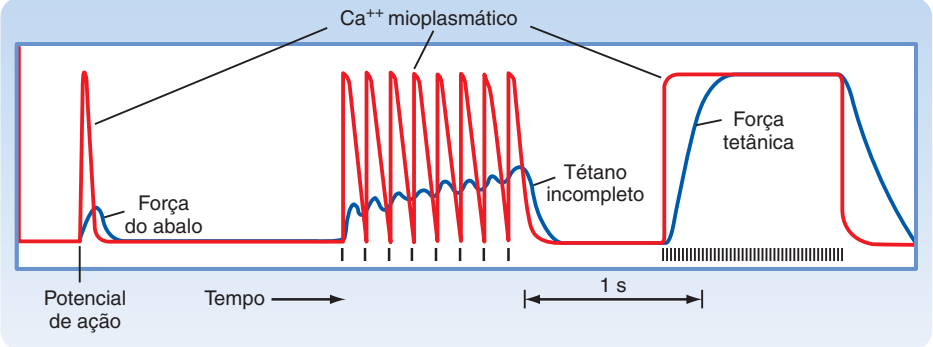
A frequência dos estímulos, necessária para produzir tétano, depende de a unidade motora consistir em fibras rápidas ou lentas (Fig. 12-17). As fibras lentas podem ser tetanizadas com frequências mais baixas do que as fibras rápidas. A capacidade do músculo de contração lenta tetanizar com frequências mais baixas de estimulação reflete, pelo menos em parte, a duração mais longa da contração nas fibras lentas. Como ilustrado na Figura 12-17, a fibra rápida desenvolve força máxima maior do que a fibra lenta, porque as fibras rápidas têm diâmetro maior do que as lentas e existem mais fibras nas unidades motoras rápidas que nas unidades motoras lentas.

*Nota do Revisor Científico: Tetania é o quadro de espasmos musculares, notado, principalmente, nas extremidades e na face, nos estados hipocalcêmicos. Tétano é o estado de contração sustentada por estimulação do músculo, por estímulos repetidos a pequenos intervalos (alta frequência).

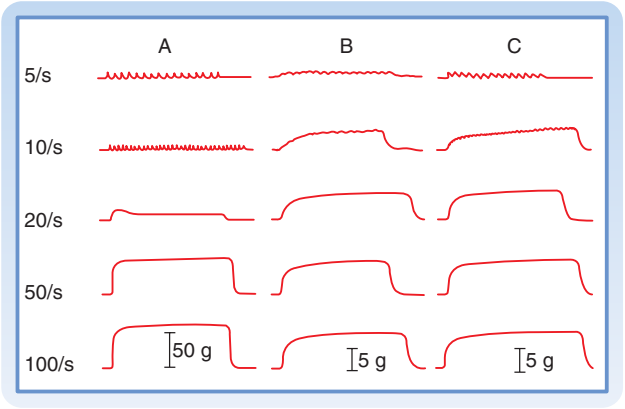
MODULAÇÃO DA FORÇA PELOS ARCOS REFLEXOS

Reflexo de Estiramento

Os músculos esqueléticos têm fibras sensoriais **(fibras intrafusais),** contidas nos **fusos musculares**, que cursam paralelas às fibras musculares esqueléticas. Os fusos musculares avaliam o grau de estiramento do músculo, como, também, a velocidade da contração. No reflexo de estiramento, o estiramento rápido do músculo (p. ex., na percussão do tendão) alonga os fusos no músculo e resulta em aumento da frequência dos potenciais de ação nos neurônios sensoriais aferentes do fuso. Por sua vez, essas fibras aferentes excitam os neurônios motores α na medula espinal, que inervam o músculo estirado. O resultado é que o arco reflexo é uma contração



● **Figura 12-16.** O aumento da frequência da estimulação elétrica do músculo esquelético resulta em aumento da força de contração. Isso é atribuído ao prolongamento do Ca^{++} intracelular transitório e é chamado de tétano. O tétano incompleto resulta do início de outro Ca^{++} intracelular transitório antes que o músculo esteja completamente relaxado. Portanto, ocorre somação das forças de contração. Ver texto para detalhes.



● **Figura 12-17.** Os músculos de contração lenta tetanizam em frequência de estimulação mais baixa do que a exigida para os músculos de contração rápida. **A,** Unidade motora de contração rápida no músculo gastrocnêmico. **B,** Unidade motora de contração lenta no músculo gastrocnêmico. **C,** Unidade muscular no músculo sóleo. As unidades motoras foram estimuladas com as frequências indicadas à esquerda. A tensão (em gramas) gerada durante a contração está indicada pelas setas verticais. Observe a grande força gerada pela unidade motora de contração rápida **(A).** (De Montcastle V [ed]: Medical Physiology, 12th ed. St. Louis, Mosby, 1974.)

induzida por estiramento do músculo, que não requer estímulos dos centros cerebrais. Deve ser notado que quando os músculos se encurtam também ocorrem estímulos eferentes para o fuso, portanto, encurtando o fuso e assegurando sua capacidade de responder ao estiramento do músculo que se alonga. Por sua ação, os fusos musculares fornecem retroalimentação para o músculo em termos de seu comprimento e auxilia a manter a articulação em ângulo determinado.

Órgãos Tendinosos de Golgi

Os **órgãos tendinosos de Golgi** ficam localizados nos tendões de músculos e atuando, por retroalimentação à contração do músculo. O principal componente do órgão tendinoso é um fascículo alongado de feixes de colágeno que está em série com as fibras musculares e responde às contrações de fibras musculares individuais. Um órgão tendinoso pode estar associado a várias fibras musculares de contração rápida ou a fibras de contração lenta (ou a ambas) e envia impulsos por fibras nervosas aferentes Ib em resposta à contração do músculo. Os impulsos aferentes Ib entram na medula espinal e podem promover a inibição de neurônios motores α para os músculos em contração (e sinergistas) enquanto promove a excitação de neurônios motores α para músculos antagonistas. As ações inibitórias são mediadas por interneurônios na medula que liberam transmissor inibitório para o neurônio motor α e cria potencial pós-sináptico inibitório (PPSI). Os impulsos aferentes Ib são, também, enviados a centros maiores (incluindo o córtex motor e cerebelo). Acredita-se que a retroalimentação, a partir dos órgãos tendinosos, em resposta à contração muscular, possa suavizar a progressão da contração muscular por limitar o recrutamento de unidades motoras adicionais. De modo interessante, a resposta do órgão tendinoso não é relacionada com força de forma linear, porém, com maior precisão, diminui, em níveis maiores de força, o que pode facilitar o recrutamento de unidades motoras em níveis mais altos de esforço.

TÔNUS DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

O sistema esquelético sustenta o corpo na postura ereta, com consumo relativamente pequeno de energia. No entanto, mesmo em repouso, os músculos normalmente, exibem algum nível de atividade contrátil. Os músculos isolados (*i. e.*, sem inervação), não estimulados, estão em estado relaxado e são ditos flácidos. Entretanto, os músculos relaxados no corpo são comparativamente firmes. Essa firmeza ou tônus é causada por baixos níveis de atividade contrátil em algumas das unidades motoras e é comandada por arcos reflexos dos fusos musculares. A interrupção do arco reflexo, por secção de fibras sensoriais aferentes, abole este tônus muscular do repouso. O tônus no músculo esquelético é distinto do "tônus" no músculo liso (Capítulo 14).

FONTES DE ENERGIA DURANTE A CONTRAÇÃO

ATP

As células musculares convertem energia química em energia mecânica. O ATP é a fonte de energia usada para essa conversão. No músculo esquelético, a reserva de ATP é pequena e capaz de manter, apenas, poucas contrações se não for reabastecido. No entanto, esse estoque é continuamente reposto durante a contração, como descrito adiante, de modo tal que mesmo quando o músculo entra em fadiga, os estoques de ATP só diminuem discretamente.

Creatinofosfato

As células musculares contêm creatinafosfato, que é usada para converter ADP em ATP e, assim, reabastecer o estoque de ATP durante a contração muscular. O estoque de creatinafosfato representa a fonte imediata de alta energia para reabastecer o suprimento de ATP no músculo esquelético, especialmente durante exercício intenso. A enzima **creatinofosfocinase (CPK)** catalisa a reação:

$$\text{ADP} + \text{creatinofosfato} \rightarrow \text{ATP} + \text{creatina}$$

Embora muito da CPK esteja presente no mioplasma, pequena quantidade fica localizada no filamento grosso (próximo à linha M). A CPK, no filamento grosso, participa da ressíntese do ATP próximo às cabeças da miosina durante a contração muscular. O estoque de fosfato criado, entretanto, é de, apenas, cerca de cinco vezes o estoque de ATP e, portanto, não pode sustentar períodos prolongados de contração (menos de 1 minuto da atividade muscular máxima). A fadiga do músculo esquelético durante o exercício intenso está associada à depleção do estoque de creatinafosfato, embora, como descrito adiante, isto não implique, necessariamente, que a fadiga seja causada pela depleção do estoque de creatinofosfato. Como a reação catalisada pela CPK, mostrada acima, é reversível, a célula muscular reabastece o estoque de creatinofosfato, durante a recuperação da fadiga utilizando ATP sintetizado por fosforilação oxidativa.

Carboidratos

As células musculares contêm glicogênio, que pode ser metabolizado, durante a contração muscular, para fornecer glicose para a fosforilação oxidativa e glicólise, ambas gerando ATP para repor o estoque de ATP. As células musculares captam, também, a glicose do sangue, processo que é estimulado pela insulina (Capítulo 38). A enzima citosólica fosforilase libera resíduos de glicose 1-fosfato, do glicogênio, que são, então, metabolizados por combinação de glicólise (no citosol) e fosforilação oxidativa (nas mitocôndrias) para a produção do equivalente a 37 moles de ATP por mol de glicose 1-fosfato. A glicose do sangue produz 36 moles de ATP por mol de glicose 1-fosfato, porque um ATP é usado para fosforilar a glicose no início da glicólise. Essas produções de ATP são dependentes do suprimento adequado de oxigênio. Ao contrário, em condições anaeróbicas, o metabolismo do glicogênio e da glicose produz apenas 3 e 2 moles de ATP por mol de glicose 1-fosfato e glicose, respectivamente (mais 2 moles de lactato). Como discutido adiante, a fadiga muscular, durante o exercício prolongado, está associada à depleção dos estoques de glicogênio no músculo.

Ácidos Graxos e Triglicerídeos

Os ácidos graxos representam fonte importante de energia para as células musculares durante o exercício prolongado. As células musculares contêm ácidos graxos, mas, podem, também, captar ácidos graxos do sangue. Além disso, as células musculares podem armazenar triglicerídeos, que podem ser hidrolisados, quando necessário, para produzir ácidos graxos. Os ácidos graxos passam por β oxidação nas mitocôndrias. Entretanto, para que os ácidos graxos entrem nas mitocôndrias, são convertidos a acil-carnitina, no citosol, e, então, são transportados para as mitocôndrias, onde são convertidos a acil-coenzima A (CoA). Nas mitocôndrias, a acil-CoA é submetida à β oxidação e produz a acetil-CoA, a qual, então, entra no ciclo do ácido cítrico e, finalmente, produz ATP.

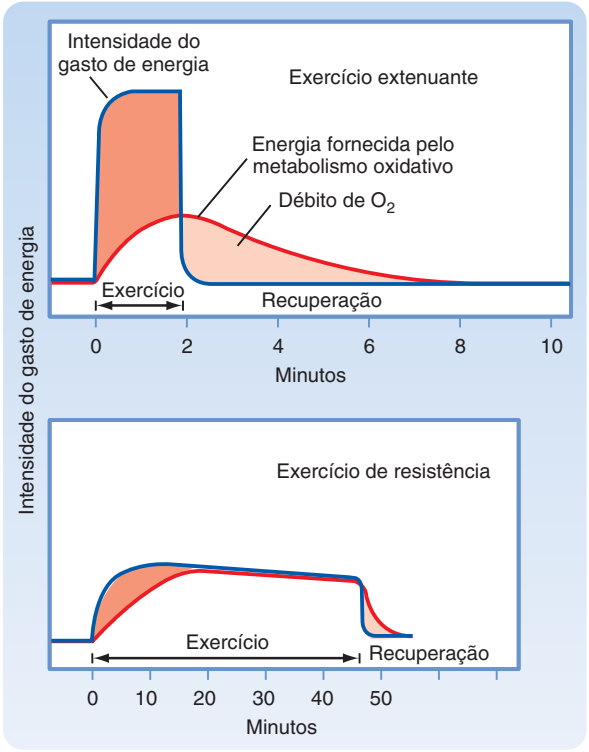
DÉBITO DE OXIGÊNIO

Se a demanda de energia do exercício não puder ser suprida pela fosforilação oxidativa, ocorre **débito de oxigênio.** Após o término do exercício, a respiração permanece acima do nível de repouso para "pagar" esse débito de oxigênio. O consumo extra de oxigênio, durante essa fase de recuperação, é usado para restaurar os níveis de metabólitos (como a creatinafosfato e o ATP) e metabolizar o lactato gerado pela glicólise. O aumento do trabalho cardíaco e respiratório durante a recuperação contribui também, para o aumento do consumo de oxigênio observado nesse período e explica por que mais O_2 tem que ser "pago" do que o que foi "tomado emprestado". Mesmo com níveis baixos de exercício, ocorre algum débito de oxigênio, porque as unidades motoras oxidativas lentas consomem ATP considerável, derivado da creatinafosfato ou da glicólise, antes que o metabolismo oxidativo possa aumentar a produção de ATP para satisfazer a demanda aumentada. O débito de oxigênio é muito maior nos exercícios vigorosos, quando as unidades motoras rápidas, glicolíticas, são usadas (Fig. 12-18). O débito de oxigênio é, aproximadamente, igual à energia consumida durante o exercício menos o que é fornecido pelo metabolismo oxidativo (*i. e.*, as áreas coloridas escuras e claras na Fig. 12-18 são aproximadamente iguais). Como indicado acima, o oxigênio adicional, usado durante a recuperação do exercício, representa a energia necessária para restaurar os níveis normais de metabólitos celulares.

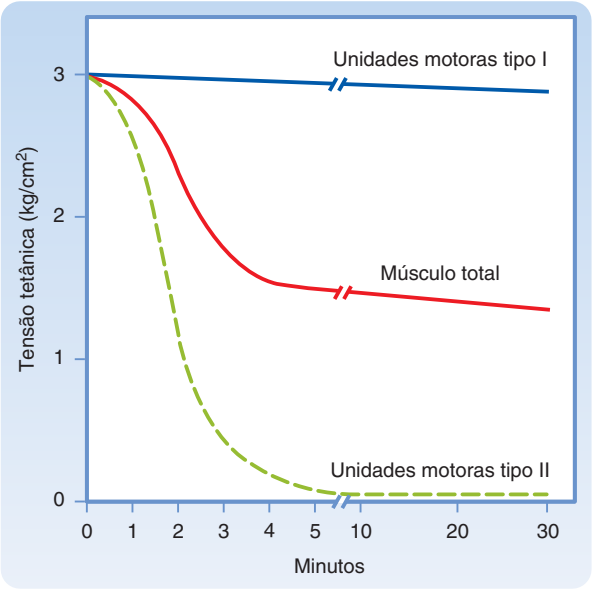
FADIGA

A capacidade do músculo para suprir as necessidades de energia é o principal determinante da duração do exercício. Entretanto, a fadiga não é o resultado da depleção das reservas de energia. Em vez disso, os produtos metabólicos acessórios parecem ser fatores importantes no início da fadiga. Potencialmente, a fadiga pode ocorrer em qualquer um dos pontos envolvidos na contração muscular, do cérebro às células musculares, bem como nos sistemas cardiovascular e respiratório que mantêm os suprimentos de energia (*i. e.*, ácidos graxos e glicose) e a distribuição de O_2 para o músculo em exercício.

Vários fatores têm sido implicados na **fadiga muscular.** Durante curtos períodos de tétanos, o suprimento de oxigênio para o músculo é adequado, desde que a circulação esteja intacta. No entanto, a força/estresse gerado durante esses curtos períodos tetânicos declina rapidamente para nível que pode ser mantido por longos períodos (Fig. 12-19). Essa redução representa a rápida e quase total falência das unidades motoras rápidas. O declínio da força/estresse é paralelizado pela depleção



● **Figura 12-18.** O débito de oxigênio é causado pelo músculo em exercício quando o gasto energético excede a produção de energia pelo metabolismo oxidativo. São mostrados o exercício extenuante **(painel superior)** e exercício de resistência **(painel inferior).** Ver texto para detalhes.



● **Figura 12-19.** Série de breves estimulações tetânicas do músculo esquelético, resulta em declínio rápido da força (tensão tetânica; "Músculo total" no gráfico) que é atribuído à fadiga das unidades motoras de contração rápida (tipo II) do músculo. Entretanto, sob essas condições, as unidades motoras de contração lenta (tipo I) são resistentes à fadiga.

das reservas de glicogênio e de creatinofosfato e de acúmulo de ácido lático. O que é importante, o declínio da força/estresse ocorre enquanto o estoque de ATP não está reduzido, a ponto de as fibras musculares entrarem em rigor. Ao contrário, as unidades motoras lentas são capazes de suprir as demandas de energia das fibras, nessa condição e não exibem fadiga significativa, mesmo após muitas horas. Evidentemente, algum fator associado com o metabolismo da energia pode inibir a contração (p. ex., nas fibras rápidas), mas esse fator não foi identificado de forma precisa.

Durante exercício intenso, o acúmulo de P_i e ácido lático no mioplasma é responsável pela fadiga muscular. O acúmulo de ácido lático, a níveis tão altos quanto 15 a 26 mM, diminui o pH do mioplasma (de ≈ 7 para ≈ 6,2) e inibe as interações actina-miosina. Essa redução do pH reduz a sensibilidade da interação actina-miosina ao Ca^{++}, pela alteração da ligação do Ca^{++} à troponina C e pelo decréscimo do número máximo de interações actina-miosina. As fibras musculares de contração rápida parecem ser levemente mais sensíveis à ação do pH que as fibras musculares de contração lenta. O P_i também tem sido indicado como fator importante no desenvolvimento da fadiga, durante o exercício intenso, quando as concentrações de fosfato aumentam de cerca de 2 mM, no repouso, para próximo de 40 mM, no músculo em exercício. Tal elevação na $[P_i]$ pode reduzir a tensão por, pelo menos, três diferentes mecanismos: (1) inibição da liberação do Ca^{++} pelo RS, (2) diminuição da sensibilidade da contração ao Ca^{++} e (3) alteração na ligação actina-miosina. Outros fatores diversos, que incluem a depleção de glicogênio de determinado compartimento, aumento localizado da [ADP], o aumento intracelular da $[K^+]$ e a geração de radicais livres do oxigênio, também têm sido implicados nas várias formas de fadiga muscular induzida pelo exercício. Finalmente, o sistema nervoso central contribui para a fadiga, especialmente o modo pelo qual a fadiga é percebida pelo indivíduo (ver adiante).

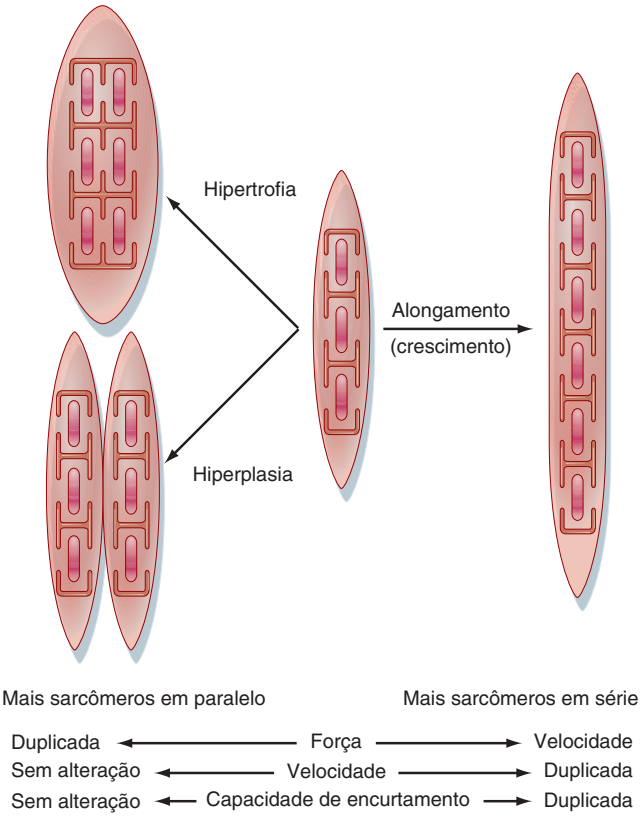
Independentemente de o músculo estar fatigado como consequência de exercício de alta intensidade ou por exercício prolongado, o nível de ATP mioplasmático não diminui de modo substancial. Devido à segurança de todas as células na disponibilidade de ATP para manter a viabilidade, a fadiga tem sido descrita como um mecanismo de proteção para minimizar o risco de lesão ou morte da célula muscular. Consequentemente, é provável que as células musculares esqueléticas tenham desenvolvido sistemas redundantes para assegurar que os níveis de ATP não caiam, perigosamente, para níveis mais baixos e arrisquem a viabilidade da célula.

A maioria das pessoas se cansa e interrompe o exercício antes que a unidade motora se fadigue. A fadiga física geral pode ser definida como uma alteração da homeostasia produzida pelo trabalho. A base para o desconforto percebido (ou mesmo dor) envolve, provavelmente, muitos fatores. Esses fatores podem incluir a diminuição dos níveis de glicose plasmática e o acúmulo de metabólitos. A função motora, no sistema nervoso central, não é prejudicada. Os atletas treinados e muito motivados podem resistir ao desconforto da fadiga e podem se exercitar até o ponto em que ocorra fadiga de alguma unidade motora. Parte do aumento do desempenho, observado após o treinamento, envolve fatores motivacionais.

DESENVOLVIMENTO E CRESCIMENTO

As fibras musculares esqueléticas se diferenciam antes de serem inervadas e algumas junções neuromusculares são formadas bem depois do nascimento. Antes da inervação, as fibras musculares lembram, fisiologicamente, as células lentas (tipo I). Os **receptores para acetilcolina** estão distribuídos por todo o sarcolema dessas células não inervadas e são supersensíveis ao neurotransmissor. Uma placa terminal é formada quando o primeiro terminal de um nervo em crescimento estabelece contato com uma célula muscular. A célula não forma associação adicional com os nervos e os receptores para a acetilcolina se concentram nas membranas da placa motora. As células inervadas por um pequeno neurônio motor formam unidades motoras oxidativas lentas (tipo I). As fibras inervadas por nervos motores grandes desenvolvem todas as características de unidades motoras rápidas (tipo II). A inervação produz as principais mudanças celulares, que incluem a síntese de isoformas rápida e lenta da miosina que substituem as variantes embrionárias e neonatais. Portanto, o tipo de fibra muscular é determinado pelos nervos que a inervam.

Durante a maturação, ocorre aumento do tamanho e força no músculo. Quando o esqueleto cresce, as células musculares se alongam. O alongamento é realizado pela formação de sarcômeros adicionais nas extremidades das células musculares (Fig. 12-20), processo que é reversível. Por exemplo, o comprimento de uma célula diminui quando os sarcômeros terminais são eliminados, o que pode ocorrer quando um membro é imobilizado com o músculo em posição encurtada ou quando uma fratura consolidada impropriamente leva a encur-



● **Figura 12-20.** Efeitos do crescimento sobre o desempenho mecânico de célula muscular. Tipicamente, o crescimento da célula muscular esquelética envolve o alongamento (adição de mais sarcômeros às extremidades das fibras musculares) ou o aumento do diâmetro da fibra muscular (hipertrofia como resultado da adição de mais miofilamentos e mais miofibrilas em paralelo na fibra muscular). A formação de novas fibras musculares é chamada de hiperplasia e é rara no músculo esquelético.

tamento do segmento do membro. As alterações do comprimento do músculo afetam a velocidade e a extensão do encurtamento, mas não influenciam na quantidade de força que pode ser gerada pelo músculo. O aumento gradual da força e do diâmetro de um músculo durante o crescimento é alcançado, principalmente, pela hipertrofia. A duplicação do diâmetro miofibrilar por adição de mais sarcômeros em paralelo (a **hipertrofia,** por exemplo) pode duplicar a intensidade de força gerada, mas não tem efeito na velocidade máxima do encurtamento.

Os músculos esqueléticos têm capacidade limitada de formar novas fibras (**hiperplasia**). Essas novas fibras resultam da diferenciação de células satélites presentes nos tecidos. Entretanto, grande destruição celular leva à sua substituição por uma cicatriz.

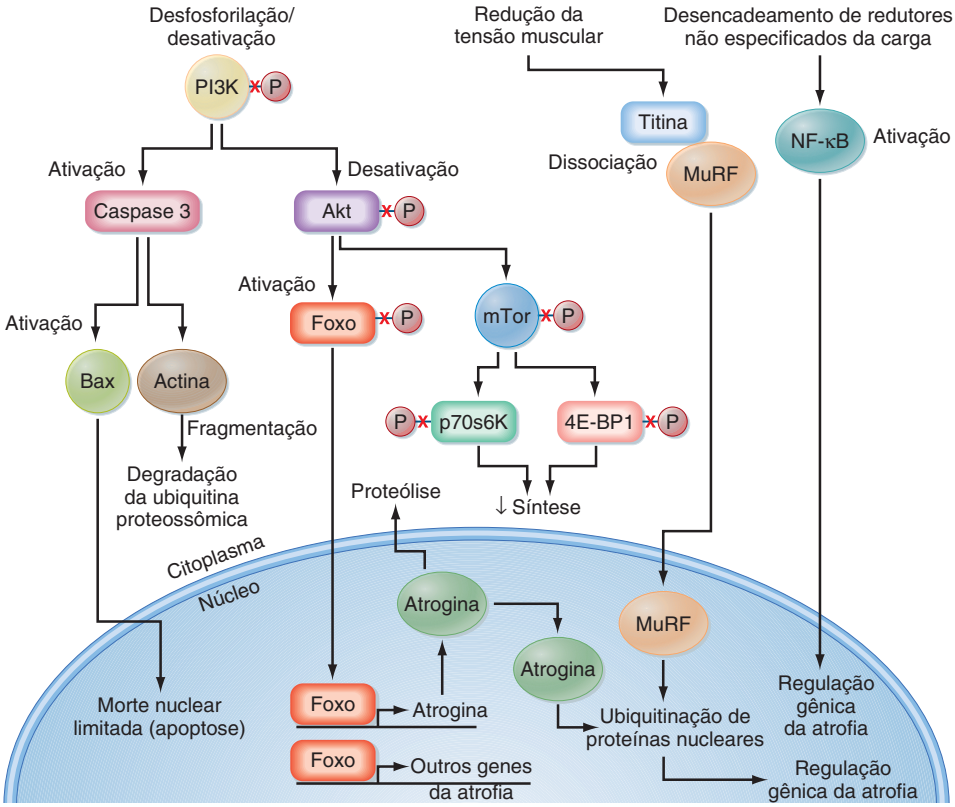
Os músculos não devem ser usados apenas para manter o desenvolvimento e o crescimento normais, mas devem, também, suportar cargas. Os músculos imobilizados com gesso perdem massa. Além disso, os vôos espaciais expõem os astronautas a ambiente de microgravidade que reduz a carga mecânica sobre seus músculos. Essa redução leva à perda rápida de massa muscular (*i. e.*, **atrofia**) e fraqueza. A atrofia parece envolver dois processos, de igual modo, a inibição de síntese de proteínas e a estimulação da degradação proteica.

Os músculos que se contraem frequentemente para suportar o corpo têm, caracteristicamente, alto número de unidades motoras lentas oxidativas (tipo I). Essas unidades motoras lentas se atrofiam mais rapidamente que as unidades motoras rápidas (tipo II) durante períodos prolongados de redução de carga. Essa atrofia das unidades motoras lentas está associada à diminuição da força tetânica máxima, mas também a aumento da velocidade máxima de encurtamento. O aumento da velocidade está correlacionado à expressão da isoforma de miosina rápida nessas fibras. Aspecto importante da medicina espacial é o plano de programas de exercícios que minimizam as alterações fenotípicas durante vôo espacial prolongado.

A testosterona é o principal fator responsável pela maior massa muscular em homens por possuir ação miotrófica, bem como efeitos androgênicos (masculinização) (Capítulo 43). Várias moléculas sintéticas, chamadas esteroides anabólicos, têm sido produzidas para aumentar o crescimento muscular enquanto minimizam sua ação androgênica. Esses fármacos são muito utilizados por fisiculturistas e atletas em esportes onde a força é importante. As doses são caracteristicamente 10 a 50 vezes maiores do que as que devem ser prescritas terapeuticamente para indivíduos com produção insuficiente de hormônios. Infelizmente, nenhum desses compostos é desprovido de efeitos androgênicos. Portanto, nas doses usadas, induzem a sérias alterações hormonais, incluindo a diminuição da produção de testosterona. Tema importante é se esses fármacos aumentam, de fato, a musculatura e o desempenho atlético, em indivíduos com níveis circulantes normais de testosterona. Após cerca de quatro décadas de uso, os fatos científicos

NO NÍVEL CELULAR

Fator que se acredita contribuir para a diminuição da síntese proteica e aumento da degradação proteica, durante os períodos de inatividade mecânica, é a liberação de uma **ligase de ubiquitina (MuRF2)** da titina (Fig. 12-21). Especificamente, a MURF2 inibe a transcrição por meio da exportação de fator de transcrição **(fator de resposta ao soro [SRF])** do núcleo para o mioplasma. A MuRF2 promove, também, a degradação de proteínas pela ubiquitinação (Capítulo 1). Além das ações do MuRF2, acredita-se que a atrofia cause a inibição da **fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K)** da cascata de sinalização. A inibição da PI3K e da serina/treonina cinase Akt parece contribuir para a diminuição da síntese proteica pela inibição do fator 4E de iniciação de tradução eucariótica. O decréscimo da atividade do PI3K estimula, também, a proteólise pela ativação da **caspase 3** ou pela ubiquitinação (ou ambas). A ubiquitinação elevada é tida como resultado do aumento de expressão de ligase de ubiquitina **(atrogina)** e poderia complementar o aumento de ubiquitinação que resulta da liberação da ligase de ubiquitina MuRF2 da titina, como descrito acima.



● **Figura 12-21.** Vias de sinalização molecular que contribuem para a atrofia do músculo esquelético. A diminuição da atividade da via PI3K/Akt está implicada em série de atrofias musculares e resulta na estimulação da proteólise (pela ativação da protease caspase 3 e da expressão de genes da atrofia, como a ligase de ubiquitina atrogina), na diminuição da síntese proteica (pela ativação de inibidor da translação, o 4E-BP1), e morte nuclear limitada (apoptose). A diminuição da atividade contrátil resulta, também, na liberação da ligase de ubiquitina MuRF2 da titina, e ativação do fator de transcrição NF-κB, ambos contribuindo para a regulação genética da atrofia. (De Kandarian SC, Jackman RW: Muscle Nerve 33:155-165, 2006.)

permanecem incertos e a maioria dos estudos experimentais em animais não documentou efeitos significativos no desenvolvimento muscular. Os relatos em humanos permanecem controversos. Os proponentes afirmam aumento da força que permite aumento gradual do desempenho da classe mundial. Os críticos questionam se esses aumentos são efeitos placebo, associados a expectativas e fatores motivacionais. O debate público sobre o abuso de esteroides anabólicos levou à sua designação como substâncias controladas, em conjunto com os opiáceos, anfetaminas e barbitúricos.

DESNERVAÇÃO, REINERVAÇÃO E INERVAÇÃO CRUZADA

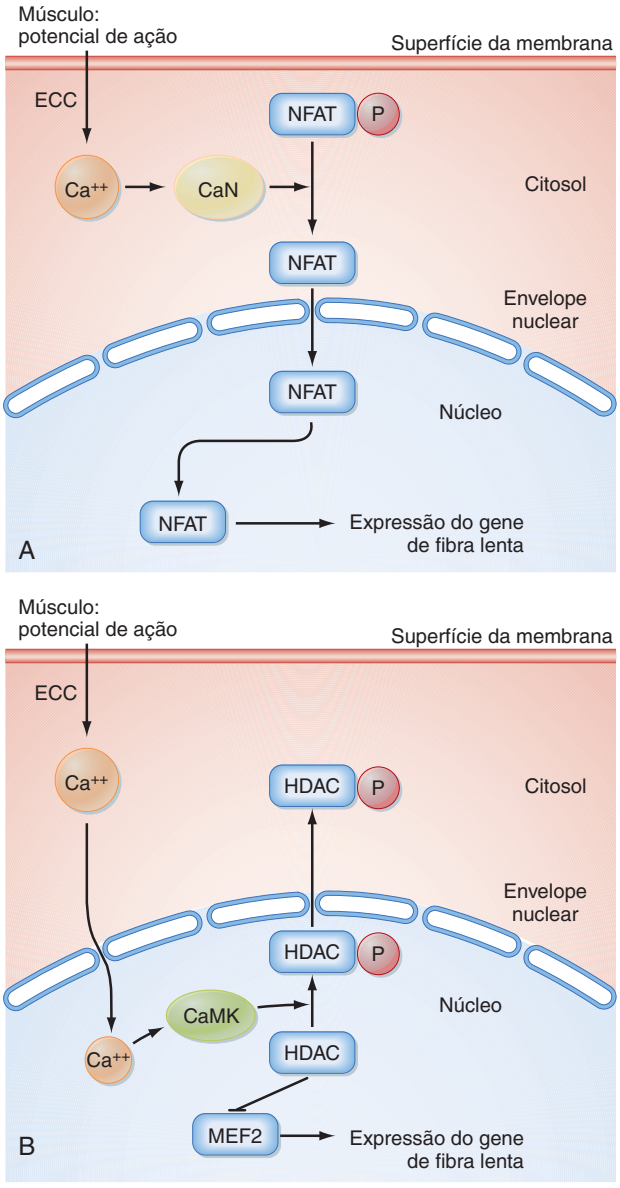
Como já mencionado, a inervação é crítica para o fenótipo do músculo esquelético. Se o nervo motor é cortado, ocorre fasciculação muscular. A **fasciculação** é caracterizada por contrações pequenas e irregulares, causadas pela liberação de acetilcolina dos terminais da porção distal do axônio em degeneração. Vários dias após a desnervação, começa a fibrilação muscular. A **fibrilação** é caracterizada por contrações espontâneas e repetitivas. Neste momento, os receptores colinérgicos já se espalharam sobre toda a membrana celular, em efeito que reverte à sua disposição de pré-inervação embrionária. As fibrilações musculares refletem a hipersensibilidade a acetilcolina. Os músculos também se atrofiam, com a diminuição do tamanho do músculo e de suas células. Em humanos, a atrofia é progressiva, com degeneração de algumas células 3 ou 4 meses após a desnervação. Muitas fibras musculares são substituídas por gordura e tecido conjuntivo após 1 a 2 anos. Essas mudanças podem ser reversíveis se ocorrer a reinervação dentro de poucos meses. A reinervação é, normalmente, atingida pelo crescimento do coto periférico dos axônios motores ao longo da antiga bainha nervosa.

A reinervação de fibras anteriormente rápidas (tipo II) por pequeno axônio motor leva a célula a se diferenciar em fibra lenta (tipo I) e vice-versa. Isso sugere que nervos motores pequenos e grandes diferem qualitativamente e que os nervos exerçam efeitos "tróficos" específicos sobre as fibras musculares. Esse efeito "trófico" reflete frequência de estimulação da fibra. Por exemplo, a estimulação por meio de eletródios implantados no músculo pode diminuir a atrofia por desnervação. Mais notavelmente, a estimulação crônica, de baixa frequência, de unidades motoras rápidas, converte essas unidades em unidades lentas. Alguma conversão para um fenótipo típico de fibra rápida pode ocorrer quando a frequência da contração, nas unidades lentas, é muito diminuída por redução do sinal excitatório. O sinal excitatório pode ser reduzido seccionando-se a própria medula ou a raiz dorsal medular ou seccionando-se o tendão, o que inativa, funcionalmente, os mecanorreceptores periféricos.

A frequência da contração determina o desenvolvimento e o fenótipo da fibra por meio de alterações da expressão gênica e da síntese de proteínas. As fibras que têm atividade contrátil frequente formam muitas mitocôndrias e sintetizam a isoforma lenta da miosina. As fibras inervadas por axônios grandes e menos excitáveis só se contraem raramente. Tais fibras, relativamente inativas, formam de modo típico, poucas mitocôndrias e contêm grandes concentrações de enzimas glicolíticas. A isoforma rápida da miosina é sintetizada nessas células.

NO NÍVEL CELULAR

O fator de transcrição **fator nuclear de células T ativadas (NFAT)** foi implicado na transição do músculo de contração rápida para o músculo de contração lenta (Fig. 12-22, *A*). Especificamente, parece que a estimulação das células musculares de contração rápida do adulto, com frequência consistente com células musculares de contração lenta, pode ativar a calcineurina fosfatase dependente de Ca^{++}, que pode desfosforilar o NFAT e resultar em translocação do NFAT do mioplasma para o núcleo, seguida por transcrição de genes para músculo de contração lenta (e inibição de genes para músculo de contração rápida). Consistente com este mecanismo, a expressão do NFAT ativo constitutivamente, no músculo de contração rápida, promove a expressão da miosina de contração lenta e a inibição da expressão da miosina de contração rápida. O fator de transcrição **fator 2 de aumento de miócito (MEF2)** tem sido também implicado nessa transição do músculo de contração rápida para músculo de contração lenta (Fig. 12-22, *B*). A ativação do MEF2 resulta da fosforilação Ca^{++}-calmodulina-dependente de um inibidor do MEF2 (*i. e.*, a histona diacetilase [HDAC]).



● **Figura 12-22.** Vias de sinalização molecular que contribuem para a transição de músculo de contração rápida para músculo de contração lenta. A estimulação elétrica crônica de músculo de contração rápida, em padrão consistente com músculo de contração lenta, resulta no desenvolvimento do fenótipo muscular de contração lenta, devido à desfosforilação do fator de transcrição NFAT pela proteína dependente de Ca^{++} e calmodulina, a calcineurina fosfatase (CaN); isso, por sua vez, resulta em translocação nuclear do NFAT e expressão de genes de fibras musculares de contração lenta **(A).** A ativação do fator de transcrição MEF2 também parece contribuir para essa transição do tipo de fibra **(B),** com a ativação do MEF2 envolvendo a fosforilação dependente de Ca^{++} e calmodulina de um inibidor (histona diacitilase [HDAC]. (De Liu Y et al: J Muscle Res Cell Motil 26:13-21, 2005.)

A $[Ca^{++}]$ intracelular parece exercer papel importante na expressão da isoforma lenta da miosina. As fibras musculares de contração lenta têm nível intracelular de Ca^{++} mais alto no repouso do que as fibras de contração rápida. Além disso, a estimulação elétrica crônica do músculo de contração rápida é acompanhada por aumento de 2,5 vezes do Ca^{++} mioplasmático em repouso, que antecede a expressão aumentada da miosina de contração lenta e a expressão diminuída da miosina de contração rápida. De modo semelhante, a elevação crônica do Ca^{++} intracelular (aproximadamente, por cinco vezes), nas células musculares que expressam miosina de contração rápida, induz a alteração da expressão gênica da isoforma da miosina muscular rápida para a isoforma da miosina lenta dentro de 8 dias. Aumento da atividade da citrato sintetase (indicador da capacidade oxidativa) e decréscimo da atividade da desidrogenase lática (indicador da capacidade glicolítica) acompanham essa transição dependente de Ca^{++}, da miosina de contração rápida para miosina de contração lenta. Essas mudanças dependentes de Ca^{++} são reversíveis com a diminuição da $[Ca^{++}]$ intracelular.

RESPOSTA AO EXERCÍCIO

Os fisiologistas do exercício identificam três categorias de regimes e respostas ao treinamento: o **treinamento de aprendizado, de resistência e de força** (Tabela 12-3). Caracteristicamente, grande parte dos esforços atléticos envolve elementos de todas as três. O aspecto de aprendizado do treinamento envolve fatores motivacionais, bem como coordenação neuromuscular. Esse aspecto do treinamento não envolve mudanças adaptativas nas fibras musculares por si mesmas. Entretanto, as habilidades motoras podem persistir por anos sem treinamento regular, diferentemente das células musculares ao exercício.

Todas as pessoas saudáveis podem manter algum nível de atividade muscular contínua, que é sustentada pelo metabolismo oxidativo. Esse nível pode ser bas-

Tabela 12-3. Efeitos do Exercício

Tipo de Treinamento	Exemplo	Principais Respostas Adaptativas
Aprendendo/ coordenando habilidades	Datilografando	Maior velocidade e exatidão das unidades motoras (sistema nervoso central)
Resistência (esforços continuados submáximos)	Correndo em maratona	Capacidade oxidativa aumentada em todas as unidades motoras envolvidas com hipertrofia celular limitada
Força (esforços máximos, curtos)	Levantamento de peso	Hipertrofia e capacidade glicolítica aumentada das unidades motoras utilizadas

tante aumentado por regime de exercício regular que é suficiente para induzir respostas adaptativas. A resposta adaptativa das fibras musculares esqueléticas ao exercício de resistência é, principalmente, o resultado de aumento da capacidade metabólica oxidativa das unidades motoras envolvidas. Essa demanda aumenta a carga sobre os sistemas cardiovascular e respiratório e aumenta a capacidade do coração e dos músculos respiratórios. Estes últimos efeitos são responsáveis pelos principais benefícios para a saúde associados aos exercícios de resistência.

A força muscular pode ser aumentada por maciços esforços regulares que envolvam a maioria das unidades motoras. Tais esforços recrutam as unidades motoras glicolíticas rápidas, bem como as unidades motoras oxidativas lentas. Durante esses esforços, o suprimento sanguíneo para os músculos em exercício pode ser interrompido quando a pressão tecidual se eleva acima da pressão intravascular. A redução do fluxo de sangue limita a duração da contração. O exercício regular de força máxima, como levantamento de peso, induz a síntese de mais miofibrilas e, portanto, a hipertrofia das células musculares ativas. O aumento da tensão também induz o crescimento dos tendões e dos ossos.

Os exercícios de resistência não tornam as unidades motoras rápidas em unidades lentas, nem o esforço muscular máximo produz transição da unidade motora lenta para a rápida. Portanto, qualquer prática de exercício, quando superposta às atividades diárias normais, provavelmente não altera o fenótipo da fibra muscular.

DOR MUSCULAR DE INÍCIO TARDIO

Atividades como longa caminhada ou, em particular, corridas em declive, nas quais os músculos em contração são estirados e alongados muito vigorosamente, são acompanhadas por mais dor e rigidez quando comparadas a exercícios que não envolvem estiramento e alongamento muscular vigorosos (p. ex., andar de bicicleta). O entorpecimento resultante, com sensação de dor, se desenvolve lentamente e atinge seu pico dentro de 24 a 48 horas. A dor é associada à redução da amplitude do movimento, à rigidez e fraqueza dos músculos afetados. Os principais fatores que causam a dor são o edema e a inflamação das células musculares lesadas, comumente mais próximas à junção miotendinosa. As unidades motoras rápidas tipo II, são mais afetadas do que as unidades motoras tipo I, porque a força máxima é maior nas células grandes, em que as cargas impostas são quase 60% maiores que a força máxima que as células podem desenvolver. A recuperação é lenta e depende da regeneração dos sarcômeros lesados.

PROPRIEDADES BIOFÍSICAS DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

Os mecanismos moleculares da contração muscular, descritos acima, fundamentam e são responsáveis pelas propriedades biofísicas do músculo. Historicamente, essas propriedades biofísicas foram bem descritas, antes da elucidação dos mecanismos moleculares da contração. Eles permanecem como modos importantes da descrição da função muscular.

Relação Comprimento-Tensão

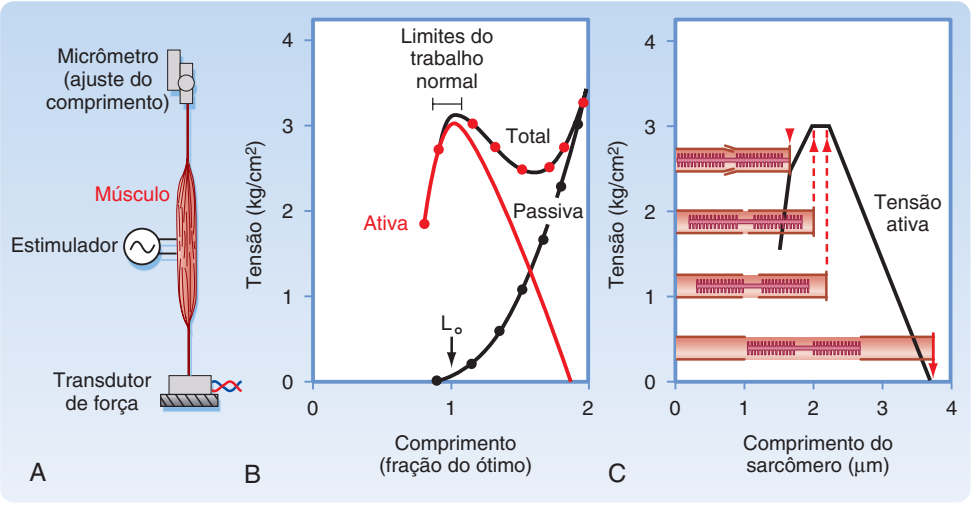
Quando os músculos se contraem, geram força (frequentemente medida como tensão ou estresse) e diminuem seu comprimento. Quando se estudam as propriedades biofísicas do músculo, um desses parâmetros é normalmente mantido constante, enquanto o outro é medido após manobra experimental. Consequentemente, a **contração isométrica** é aquela na qual o comprimento do músculo permanece constante e a força gerada durante a contração é, então, medida. A **contração isotônica** é aquela na qual a força (ou tônus*) é constante e a variação no comprimento do músculo é medida.

Quando o músculo em repouso é estirado, ele resiste ao estiramento com força que aumenta de forma lenta, no início, e depois mais rapidamente, quando aumenta o estiramento (Fig. 12-23). Essa propriedade puramente passiva é devida ao tecido elástico do músculo. Se o músculo é estimulado a se contrair, em vários desses comprimentos, é obtida relação diferente. Especificamente, a força contrátil aumenta quando o músculo é alongado até ponto (designado L_0, para indicar alongamento ótimo). Quando o músculo é estirado além de L_0, a força contrátil diminui. Essa curva comprimento-tensão é consistente com a teoria do deslizamento dos filamentos. No sarcômero com comprimento muito longo (3,7 μm), os filamentos de actina não mais se sobrepõem aos filamentos de miosina, então, não ocorre contração. Quando o comprimento do músculo diminui, em direção a L_0, o grau de sobreposição aumenta e a força contrátil aumenta progressivamente. Quando o comprimento do sarcômero diminui para menos de 2 μm, os filamentos finos colidem no meio do sarcômero e a interação actina-miosina é alterada diminuindo a força contrátil. Note que, para a construção das curvas comprimento-tensão, os músculos foram mantidos em determinado comprimento e, então, a força contrátil foi medida (*i. e.*, em contração isomérica). Portanto, a relação comprimento-tensão suporta a teoria do deslizamento de filamentos, da contração muscular, descrita antes.

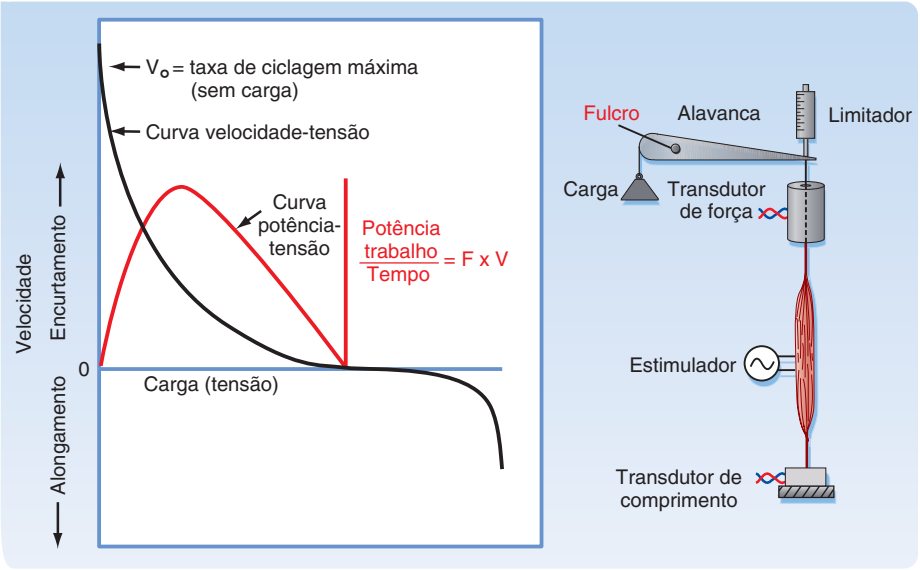
Relação Força-Velocidade

A velocidade com que o músculo se encurta é muito dependente da intensidade da força que o músculo deve desenvolver (Fig. 12-24). Na ausência de qualquer carga, a velocidade de encurtamento do músculo é má-

*N. R. C.: No original, *tone*, é processo ativo, produzido pela ação de mecanismos reflexos, como o reflexo de estiramento (também chamado reflexo miotático). Note-se que esses experimentos usam o músculo isolado (Figs. 12-23 e 12-24).



● **Figura 12-23.** Relação comprimento-tensão no músculo esquelético. **A,** Configuração experimental na qual a tensão tetânica isométrica máxima é medida em vários comprimentos musculares. **B,** Modo pelo qual a tensão ativa foi calculada em vários comprimentos musculares (*i. e.*, subtraindo a tensão passiva da tensão total em cada comprimento muscular). **C,** Gráfico da tensão ativa como função do comprimento muscular, com a sobreposição de filamentos grossos e finos em pontos selecionados.



● **Figura 12-24.** Relação força-velocidade no músculo esquelético. A configuração experimental é mostrada à direita. O comprimento inicial do músculo foi mantido constante, mas a carga que o músculo tinha que erguer, durante a estimulação tetânica, variou. A velocidade de encurtamento do músculo, levantando os diferentes pesos, foi medida. Ver texto para detalhes.

xima (estipulada como V_0). V_0 corresponde à velocidade máxima de ciclagem das pontes cruzadas (*i. e.*, ela é proporcional à velocidade máxima de renovação da energia [atividade da ATPase] pela miosina). Assim, V_0, para o músculo de contração rápida é maior do que para o músculo de contração lenta. Aumentando-se a carga, diminui a velocidade do encurtamento do músculo, até que, na carga máxima, o músculo não possa mover a carga e, então, não possa encurtar (velocidade zero). Aumentos adicionais da carga resultam em estiramento do músculo (velocidade negativa). A tensão isométrica máxima (*i. e.*, a força na qual a velocidade de encurtamento é zero) é proporcional ao número de pontes cruzadas ativas entre a actina e a miosina e, normalmente, é maior para as unidades motoras de contração rápida (devido ao diâmetro maior das fibras musculares de contração rápida e ao maior número de fibras musculares na unidade motora de contração rápida). A curva marcada "curva potência-tensão" reflete a taxa de trabalho realizado em cada carga e mostra que a intensidade máxima de trabalho foi realizada em carga submáxima (*i. e.*, quando a força de contração era aproximadamente 30% da tensão tetânica máxima). Essa curva foi calculada simplesmente multiplicando-se as coordenadas x e y e representando o produto como função da coordenada x.

CONCEITOS-CHAVE

1. O músculo esquelético é composto por numerosas células musculares (fibras musculares) que têm, caracteristicamente, 10 a 80 μm de diâmetro e até 25 cm de comprimento. As estriações são evidentes no músculo esquelético e resultam da disposição muito organizada dos filamentos grossos e finos nas miofibrilas das fibras musculares esqueléticas. O sarcômero é a unidade contrátil no músculo esquelético. Cada sarcômero tem, aproximadamente, 2 μm de comprimento no repouso e é limitado por duas linhas Z. Os sarcômeros estão dispostos em série, ao longo da extensão da miofibrila. Os filamentos finos, contendo actina, se estendem da linha Z em direção ao centro do sarcômero. Os filamentos grossos, contendo miosina, estão posicionados no centro do sarcômero e se sobrepõem aos filamentos finos de actina. A contração muscular resulta da interação, dependente do Ca^{++}, da actina e miosina, com a miosina puxando os filamentos finos em direção ao centro do sarcômero.
2. A contração do músculo esquelético está sob controle do sistema nervoso central (*i. e.*, voluntário). Os centros motores do cérebro controlam a atividade dos neurônios motores α nos cornos ventrais da medula espinal. Esses neurônios motores α, por sua vez, fazem sinapse nas fibras musculares esqueléticas, embora cada fibra motora muscular inerve várias fibras musculares do músculo. Uma unidade motora define a todas as fibras musculares inervadas por neurônio motor único.
3. O neurônio motor inicia a contração do músculo esquelético, produzindo um potencial de ação na fibra muscular. Quando o potencial de ação segue para dentro, pelos túbulos T da fibra muscular, os receptores da diidropiridina (DHPRs), nos túbulos T, passam por alterações conformacionais que resultam na abertura dos canais de Ca^{++} vizinhos do RS, chamados receptores rianodina (RYRs), que, então, liberam o Ca^{++} do RS no mioplasma. O aumento do Ca^{++} mioplasmático promove a contração muscular pela exposição dos sítios de ligação da miosina nos filamentos finos de actina (processo que envolve a ligação do Ca^{++} à troponina C, acompanhado pelo movimento da tropomiosina em direção ao sulco no filamento fino). As pontes cruzadas da miosina parecem, então, exercer ação de catraca, com os filamentos finos sendo puxados para o centro do sarcômero e contraindo a fibra muscular esquelética. O relaxamento do músculo ocorre quando o Ca^{++} mioplasmático é, de novo, sequestrado para o RS, pela Ca^{++}-ATPase (SERCA).
4. A força da contração pode ser aumentada pela ativação de mais neurônios motores (*i. e.*, recrutando-se mais fibras musculares) ou pelo aumento da frequência dos potenciais de ação na fibra muscular, o que produz tétano. O aumento da força durante as contrações tetânicas é devido à elevação prolongada da $[Ca^{++}]$ intracelular.
5. Os dois tipos básicos de fibras musculares esqueléticas são distinguidos com base na sua velocidade de contração (*i. e.*, contração rápida *versus* contração lenta). A diferença da velocidade de contração é atribuída à expressão de isoformas diferentes da miosina que diferem na atividade de ATPase da miosina. Além da diferença de atividade de ATPase, os músculos de contração rápida e de contração lenta diferem, também, na atividade metabólica, no diâmetro da fibra, no tamanho da unidade motora, na sensibilidade ao tétano e no padrão de recrutamento.
6. Caracteristicamente, as fibras musculares de contração lenta são recrutadas antes das fibras de contração rápida, por causa da maior excitabilidade dos neurônios motores que inervam os músculos de contração lenta. A alta capacidade oxidativa das fibras musculares de contração lenta mantém a atividade contrátil continuada. Ao contrário, as fibras musculares de contração rápida tendem a ser grandes e têm baixa capacidade oxidativa e alta capacidade glicolítica. As unidades motoras de contração rápida são mais bem adaptadas para períodos curtos de atividade, quando altos níveis de força são requeridos.
7. As fibras musculares de contração rápida podem ser convertidas a fibras musculares de contração lenta (e vice-versa), dependendo do padrão de estimulação. A estimulação elétrica crônica do músculo de contração rápida resulta na expressão da miosina de contração lenta e na diminuição da expressão da miosina de contração rápida, acompanhada por aumento da capacidade oxidativa. O mecanismo ou mecanismos que fundamentam essa alteração da expressão gênica é desconhecido, mas parece ser secundário à elevação da $[Ca^{++}]$ intracelular no repouso. A fosfatase calcineurina dependente de Ca^{++} e o fator de transcrição NFAT foram implicados nessa transição de fenótipo de contração rápida para contração lenta. A cinase calmodulina dependente de Ca^{++} e o fator de transcrição MEF2 podem participar também na transição do fenótipo.
8. As fibras musculares esqueléticas se atrofiam após desnervação. As fibras musculares dependem da atividade de seus nervos motores para a manutenção do fenótipo diferenciado. A reinervação, pelo do crescimento do axônio ao longo da bainha nervosa original, pode reverter essas alterações. O músculo esquelético tem capacidade limitada para substituir células perdidas por trauma ou doença. A inibição de vias de sinalização PI3K/Akt parece contribuir para a diminuição da intensidade de síntese de proteínas e aumento da intensidade da degradação, observada durante a atrofia. O aumento da degradação proteica, durante a atrofia, é atribuído aos aumentos da atividade de protease (p. ex., ativação da caspase 3) e da ubiquitinação (por meio dos níveis elevados de ligases da ubiquitina). Durante a atrofia induzida por desuso, a liberação da ligase de ubiquitina MuRF2 parece contribuir para a diminuição da transcrição e aumento da degradação proteica.
9. O músculo esquelético exibe considerável plasticidade fenotípica. O crescimento normal está associado à hipertrofia celular, causada pela adição de mais miofibrilas e mais sarcômeros, nas extremidades da célula, para se adaptar ao crescimento

esquelético. O treinamento de força induz a hipertrofia celular, enquanto o treinamento de resistência aumenta a capacidade oxidativa de todas as unidades motoras envolvidas. Os programas de treinamento não são capazes de alterar o tipo de fibra ou a expressão de isoformas da miosina.

10. A fadiga muscular, durante o exercício, não se deve à depleção do ATP. O mecanismo ou mecanismos que baseiam a fadiga induzida por exercício não é conhecido, embora o acúmulo de vários produtos metabólicos (lactato, P_i, ADP) tenham sido implicados. Devido à importância da prevenção de depleção do ATP mioplasmático, que poderia afetar a viabilidade da célula, é provável que múltiplos mecanismos tenham se desenvolvido para induzir a fadiga e, portanto, diminuir a taxa de hidrólise do ATP, diante do risco de lesão e morte da célula muscular esquelética.
11. Quando a demanda de energia de um músculo em exercício não pode ser satisfeita pelo metabolismo oxidativo, é produzido débito de oxigênio. Após o exercício, o aumento da respiração, durante o período de recuperação, reflete esse débito de O_2. Quanto maior a dependência do metabolismo anaeróbico para adequar as necessidades de energia da contração muscular, maior o débito de O_2.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 13

Músculo Cardíaco

A função do coração é bombear o sangue pelo sistema circulatório por intermédio da contração muito organizada das células musculares cardíacas. Especificamente, essas células conectam-se entre si para formar um sincício elétrico, com fortes conexões mecânicas e elétricas entre as células musculares cardíacas adjacentes. Um potencial de ação iniciado em região especializada (p. ex., o nó sinoatrial) é capaz de passar rapidamente por todo o coração, buscando facilitar a contração sincronizada das células musculares cardíacas, o que é importante para a ação de bombeamento. Da mesma forma, o enchimento do coração requer o relaxamento sincronizado deste, com o relaxamento anormal resultando, com frequência em condições patológicas.

Neste capítulo, direciona-se a atenção inicialmente, para o ordenamento das células musculares cardíacas no coração, incluindo a discussão das fortes conexões elétricas e mecânicas. Os mecanismos subjacentes à contração, ao relaxamento e à regulação da força de contração das células musculares cardíacas são, também, esclarecidos. É digno de atenção que, embora o músculo cardíaco e o músculo esquelético sejam músculos estriados, existem diferenças significativas em termos de organização, acoplamentos mecânico e elétrico, acoplamento excitação-contração e mecanismos para regular a força de contração. Essas diferenças são de igual modo destacadas.

ORGANIZAÇÃO BÁSICA DAS CÉLULAS MUSCULARES CARDÍACAS

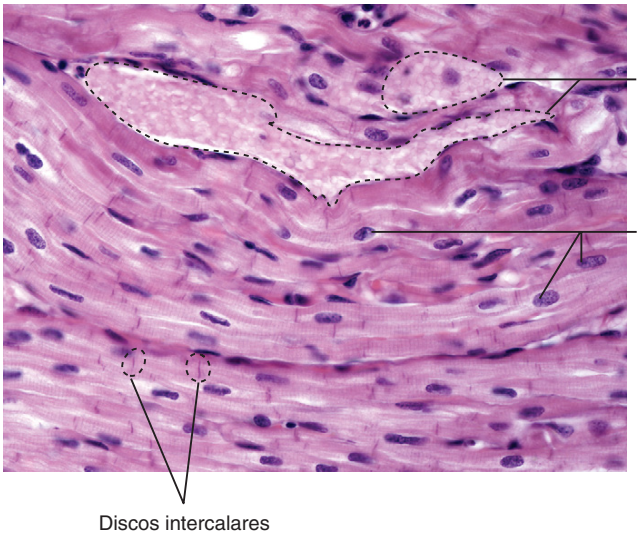
As células musculares cardíacas são muito menores que as células musculosqueléticas. Em geral, as células musculares cardíacas medem 10 μm de diâmetro e, aproximadamente, 100 μm de comprimento. Como demonstrado na Figura 13-1, *A*, as células cardíacas conectam-se umas às outras por **discos intercalares,** que incluem a combinação de junções mecânicas e conexões elétricas. As conexões mecânicas, que evitam que as células se soltem quando se contraem, abrangem as **junções de aderência** e os **desmossomos.** Por outro lado, as **junções comunicantes** (*gap*) entre as células musculares cardíacas formam conexões elétricas, permitindo a propagação do potencial de ação por todo o coração. Assim, considera-se que a disposição das células musculares cardíacas forma um sincício mecânico e elétrico, fazendo com que um único potencial de ação (gerado no interior do nó sinoatrial) curse por todo o coração, de maneira que este se contraia de modo sincrônico, semelhante a ondas. Os vasos sanguíneos cursam através do miocárdio.

Nas células musculares cardíacas, a organização básica dos filamentos grossos e finos é comparável à observada no músculo esquelético (Capítulo 12). A visualização por microscopia eletrônica evidencia bandas claras e escuras se repetem e representam as bandas I e A, respectivamente (Fig. 13-1, *B*). Por isso, o músculo cardíaco é classificado como músculo estriado. A linha Z divide a banda I e representa o ponto de aderência dos filamentos finos. A região entre duas linhas Z adjacentes representa o sarcômero, que é a unidade contrátil da célula muscular. Os filamentos finos são compostos por actina, tropomiosina e troponina e estendem-se para o interior da banda A. Esta é constituída por filamentos grossos, com certo grau de sobreposição de filamentos finos. Os filamentos grossos são compostos por miosina e estendem-se do centro do sarcômero em direção às linhas Z.

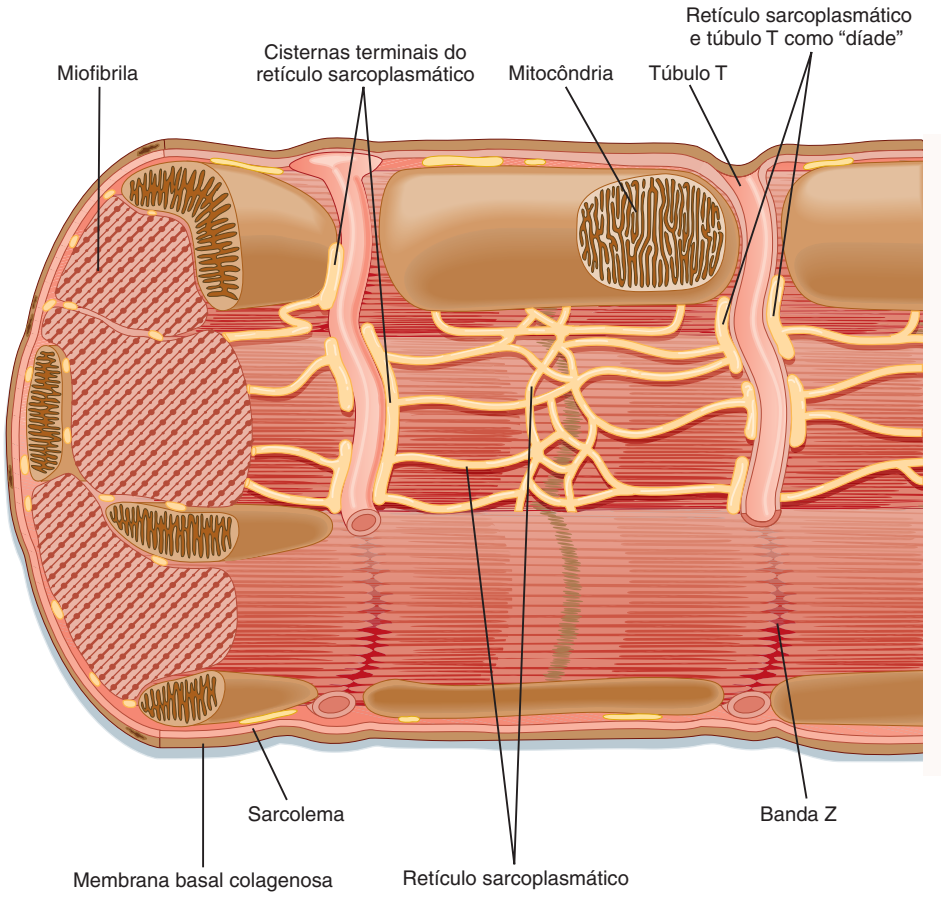
Os filamentos de miosina são formados por moléculas de miosina em disposição cauda-cauda, no centro do sarcômero, seguida por associação cabeça-cauda, quando o filamento grosso estende-se para a linha Z. Desse modo, o filamento de miosina é polarizado e preparado para puxar os filamentos de actina para o centro do sarcômero. Corte transversal do sarcômero, próximo à extremidade da banda A, mostra que cada filamento grosso é circundado por seis filamentos finos e cada filamento fino recebe ligações das pontes cruzadas de três filamentos grossos. Essa disposição complexa de filamentos grossos e finos é característica dos músculos cardíaco e esquelético e ajuda a estabilizar os filamentos durante a contração muscular (ver Fig. 12-3, *B*, para a disposição hexagonal de filamentos grossos e finos, no sarcômero do músculo estriado).

Existem várias proteínas que contribuem para a organização dos filamentos grossos e finos, incluindo a meromiosina e a proteína C (no centro do sarcômero), que parecem servir como um arcabouço para o ordenamento dos filamentos grossos. De modo semelhante, a nebulina estende-se ao longo do comprimento do filamento de actina e serve como suporte para o filamento fino. A α-actinina ancora o filamento de actina à linha Z, enquanto a proteína tropomodulina se localiza na extremidade do filamento de actina e regula o comprimento do filamento fino. Essas proteínas estão presentes nos dois tipos de, células musculares as cardíacas e as esqueléticas.

Os filamentos grossos são ancorados às linhas Z por meio de uma grande proteína elástica denominada **titina.** Embora tenha sido atribuída à titina a função de ancorar a miosina às linhas Z e, assim, impedir o estiramento excessivo do sarcômero, existem evidências indicando que a titina pode participar na sinalização celular (agindo, talvez, como sensor de estiramento, modulando a síntese proteica, em resposta ao estresse). A sinalização pela titina tem sido observada nas células musculoesqueléticas e cardíacas. Além disso, os defei-



A

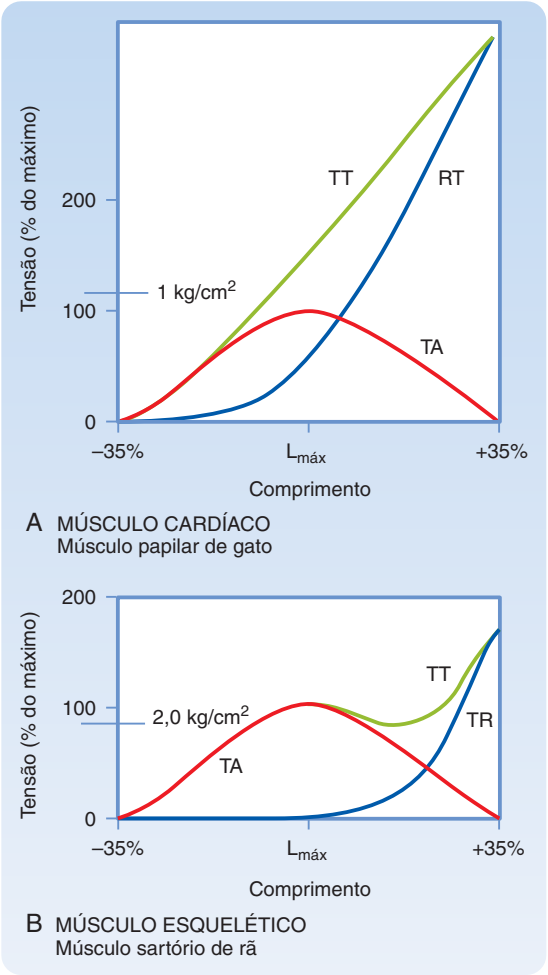


B

● **Figura 13-1.** **A,** Fotomicrografia das células musculares cardíacas (210×). Os discos intercalares em uma das extremidades da célula muscular são identificados na porção inferior esquerda da micrografia. Eles conectam, fisicamente, miócitos adjacentes e, por causa da presença das junções comunicantes, acoplam eletricamente as células, de modo que o músculo funciona como sincício elétrico e mecânico. **B,** Representação esquemática da organização de um sarcômero da célula muscular cardíaca. (**A,** De Telser A: Elsevier's Integrated Histology. St. Louis, Mosby, 2007; **B,** redesenhado de Fawcett D, McNutt NS: J Cell Biol 42:1-45,1969.)

tos genéticos na titina resultam em atrofia das células musculosqueléticas e cardíacas e podem contribuir para as disfunções cardíacas e as distrofias musculares esqueléticas (recentemente denominadas **titinopatias**). Acredita-se, também, que a titina colabore para a capacidade do músculo cardíaco de aumentar a força sob estiramento (discutido adiante).

Ainda que o músculo cardíaco e o músculo esquelético contenham, ambos, tecido conjuntivo abundante, encontra-se maior quantidade desse tecido no coração. Essa abundância, ajuda a prevenir a ruptura muscular (como no músculo esquelético), bem como o estiramento excessivo do coração. Por exemplo, a análise comprimento-tensão do músculo cardíaco mostra aumento drástico da tensão passiva quando ele é estirado além do seu comprimento em repouso (Fig. 13-2). Ao contrário, o músculo esquelético tolera grau de estiramento muito maior, antes que a tensão passiva aumente em



● **Figura 13-2.** O músculo cardíaco (gráfico **A**) apresenta alta resistência ao estiramento, quando comparado ao músculo esquelético (gráfico **B**). Quando o músculo cardíaco ou o esquelético é estirado, ocorre aumento da tensão de repouso (TR). Se o músculo é, então, estimulado a contrair-se ao máximo, gera mais tensão (denominada tensão total — TT). A diferença entre a tensão total e a tensão de repouso, em qualquer comprimento determinado, é a força produzida pela contração (p. ex., tensão ativa — TA). A dependência da tensão ativa, em forma de sino, do comprimento do músculo é consistente com a teoria de deslizamento dos filamentos dos músculos cardíaco e esquelético. Entretanto, é difícil estirar o músculo cardíaco além do comprimento ótimo de seu sarcômero, como evidenciado pelo aumento rápido da tensão de repouso, no meio da curva TA, em forma de sino.

nível comparável. A razão para essa diferença entre os músculos cardíaco e esquelético não é conhecida, embora uma possibilidade seja de que o estiramento do músculo esquelético é limitado, caracteristicamente, pelo alcance do movimento da articulação, que, por sua vez, é limitado pelo tecido conjuntivo/ligamentos que circundam a articulação. O coração, por outro lado, parece contar com grande quantidade de tecido conjuntivo, em torno das células musculares cardíacas, para prevenir o estiramento excessivo, durante os períodos de aumento do retorno venoso. Por exemplo, durante o exercício intenso, o retorno venoso pode aumentar em cinco vezes. No entanto, o coração é capaz de bombear esse volume extra de sangue para o sistema arterial, com apenas pequenas mudanças no volume ventricular (*i. e.*, o volume diastólico final aumenta menos que 20%). Embora a abundância de tecido conjuntivo no coração limite seu estiramento durante os períodos de aumento do retorno venoso, mecanismos reguladores adicionais auxiliam-no a bombear o sangue extra que recebe (como discutido adiante). De modo oposto, se o coração for excessivamente estirado, espera-se que a capacidade contrátil das células musculares cardíacas diminua (por causa do decréscimo da sobreposição dos filamentos grossos e finos), resultando, assim, em bombeamento insuficiente, aumento da pressão venosa e, talvez, em edema pulmonar.

No interior das células musculares cardíacas, as miofibrilas são circundadas pelo **retículo sarcoplasmático (RS),** rede interna de membranas (Fig. 13-1, *B*). Essa rede é semelhante à do músculo esquelético, exceto pelo fato que o RS do coração é menos denso e menos desenvolvido. As regiões terminais do RS localizam-se ao lado do **túbulo T** ou logo abaixo do **sarcolema** (ou ambos) e desempenham papel fundamental na elevação da [Ca^{++}] intracelular, durante um potencial de ação. Entretanto, o mecanismo pelo qual um potencial de ação inicia a liberação de Ca^{++} no coração difere, significativamente, do músculo esquelético (como discutido adiante). O coração contém grande quantidade de mitocôndrias, com até 30% de seu volume sendo ocupado por essas organelas. A alta densidade de mitocôndrias proporciona grande capacidade oxidativa ao coração, superior à observada no músculo esquelético.

O sarcolema do músculo cardíaco possui, também, invaginações **(túbulos T),** comparáveis às encontradas no músculo esquelético. Entretanto, no músculo cardíaco, os túbulos T estão posicionados nas linhas Z, ao passo que, no músculo esquelético dos mamíferos, os túbulos T localizam-se nas extremidades das bandas I. No músculo cardíaco, as conexões entre os túbulos T e o RS são poucas e menos desenvolvidas que no músculo esquelético.

NO NIVEL CELULAR

A **hipertrofia cardiomiopática familiar (HCF)** ocorre em aproximadamente 0,2% da população geral, mas é causa de morte súbita em adultos saudáveis. Está associada a defeitos genéticos em várias proteínas dos sarcômeros cardíacos, incluindo a miosina, a troponina, a tropomiosina e a proteína C de ligação à miosina-proteína estrutural localizada no meio da banda A do sarcômero. A HCF é doença autossômica dominante, e estudos transgênicos indicam que a expressão de apenas pequena quantidade da proteína mutada pode resultar no desenvolvimento do fenótipo cardiomiopático. Além disso, a mutação de aminoácido único, na molécula de miosina, é suficiente para provocar HCF. No entanto, a patogênese da HCF é variável, no que concerne a início e gravidade, mesmo em uma família com um só defeito genético, sugerindo a presença de *loci* modificante.

CONTROLE DA ATIVIDADE DO MÚSCULO CARDÍACO

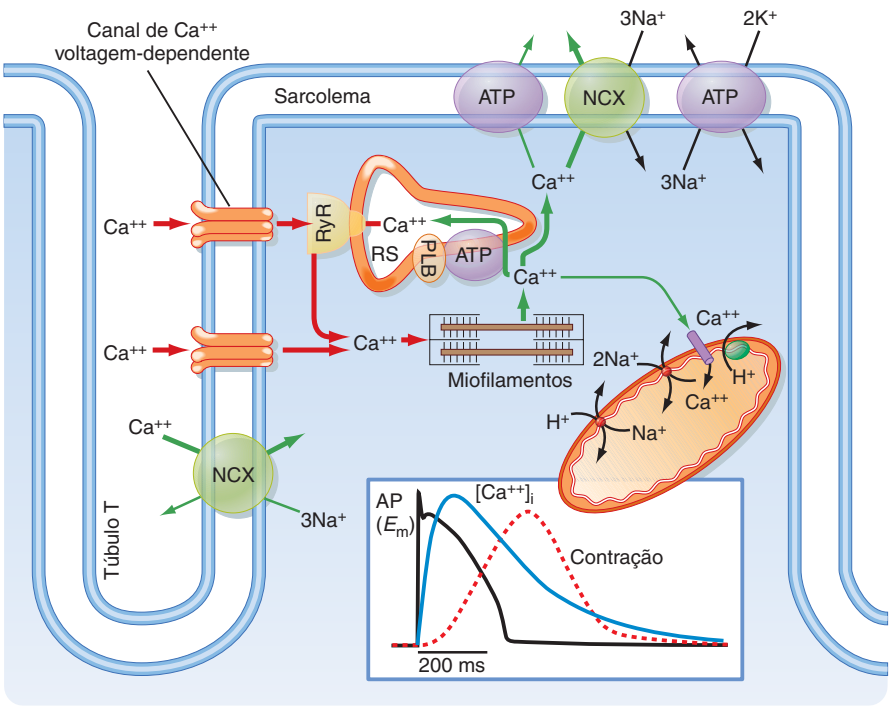
O músculo cardíaco é um músculo involuntário, com marcapasso intrínseco. O marcapasso representa célula especializada (localizada no **nó sinoatrial** do átrio direito), que é capaz de despolarizar-se espontaneamente e gerar potenciais de ação. É importante observar que, embora várias células no coração sejam capazes de despolarizar-se espontaneamente, as despolarizações espontâneas mais rápidas ocorrem nas células do nó sinoatrial. Além disso, uma vez que determinada célula se despolarize espontaneamente e inicie um potencial de ação, esse propaga-se então, por todo o coração (pelas vias especializadas de condução e contato célula-célula). Portanto, é necessária, apenas, a despolarização de uma célula para iniciar uma onda de contração no coração (*i. e.*, o batimento cardíaco). O mecanismo ou mecanismos que baseiam a despolarização espontânea serão discutidos mais detalhadamente no Capítulo 16.

Conforme mostrado na Figura 16-17, quando um potencial de ação é iniciado no nó sinoatrial, propaga-se pelas células atriais por meio das junções comunicantes, bem como por fibras especializadas de condução, no átrio. O potencial de ação passa por todo o átrio em, aproximadamente, 70 ms. Para atingir os ventrículos, o potencial de ação deve passar pelo **nó atrioventricular,** em seguida por todo o ventrículo por vias de condução especializadas **(feixe de His** e **sistema de Purkinje)** e junções comunicantes, nos discos intercalares de miócitos cardíacos adjacentes. O potencial de ação passa por todo o coração em, no máximo 220 ms, após o início no nó sinoatrial. Como a contração de uma célula muscular cardíaca dura, em geral 300 ms, essa condução rápida promove a contração quase sincrônica das células musculares cardíacas. Esse é cenário bem diferente do observado no músculo esquelético, no qual as células estão agrupadas em unidades motoras que são recrutadas independentemente, quando a força de contração aumenta.

Acoplamento Excitação-Contração

O sangue e os fluidos extracelulares contêm, normalmente, 1 a 2 mM de Ca^{++} livre. Tomou-se conhecimento disso desde que o fisiologista Sidney Ringer (ca.1882) mostrou que o coração requer Ca^{++} extracelular para contrair-se. Assim, um coração isolado continua a bater, quando perfundido com solução salina fisiológica, oxigenada, morna (37°C), que contenha, aproximadamente, 2 mM de Ca^{++} (p. ex., solução de Tyrode) mas cessa os batimentos na ausência de Ca^{++} extracelular. A ausência de contrações em meio deficiente de Ca^{++} é observada, também, em corações estimulados eletricamente, demonstrando, portanto, a importância do Ca^{++} extracelular para a contração do músculo cardíaco. Essa situação distingue-se bastante da observada no músculo esquelético, que pode contrair-se na ausência total de Ca^{++} extracelular.

O exame do potencial de ação no músculo cardíaco revela potencial de ação prolongado, que dura de 150 a 300 ms (Fig. 13-3), e é substancialmente mais longo que no músculo esquelético (≈ 5 ms). A longa duração do potencial de ação do músculo cardíaco decorre da lenta corrente de Ca^{++} para o interior, através do **canal de Ca^{++} tipo L voltagem-dependente,** no sarcolema. A quantidade de Ca^{++} que entra na célula muscular cardíaca é relativamente pequena e serve como gatilho para a liberação de Ca^{++} do RS. Na ausência de Ca^{++} extracelular, ainda é possível iniciar o potencial de ação no músculo cardíaco, embora seja de duração consideravelmente mais curta e incapaz de iniciar uma contração. Portanto, o influxo de Ca^{++}, durante o potencial de ação, é fundamental para provocar a liberação de Ca^{++} do RS e, assim, iniciar a contração.



● **Figura 13-3.** O acoplamento excitação-contração no coração requer o influxo de Ca^{++}, pelos canais de Ca^{++} tipo L, no sarcolema e nos túbulos T. Ver texto para detalhes. (Redesenhado de Bers DM: Nature 415:198-205, 2002.)

O canal de Ca^{++} do tipo L é composto por cinco subunidades (α_1, α_2, β, γ e δ). A subunidade α_1 é denominada, também, **receptor de diidropiridina (DHPR),** porque liga-se a fármacos bloqueadores de canal de Ca^{++} da classe das diidropiridinas (p. ex., nitrendipina e nimodipina). Embora esse complexo canal esteja presente em ambos os músculos esquelético e cardíaco, apresenta várias funções diferentes nos dois tipos musculares (ver adiante).

Em cada sarcômero do músculo cardíaco, as regiões terminais do RS localizam-se ao lado dos túbulos T e do sarcolema (Figs. 13-1, *B*, e 13-3). Essas regiões juncionais do RS são ricas em **receptores de rianodina** (**RYRs;** canais de liberação de Ca^{++} do RS). O RYR é um canal de Ca^{++}, Ca^{++}-dependente, de modo que o influxo de Ca^{++}, durante o potencial de ação, é capaz de iniciar a liberação de Ca^{++} do RS do músculo cardíaco. A quantidade de Ca^{++}, liberada pelo RS para o citosol, é bastante superior à que entra no citosol através do sarcolema, embora a liberação de Ca^{++} do RS não ocorra sem essa entrada do "disparador" de Ca^{++}. Isto contrasta com o músculo esquelético, no qual a liberação de Ca^{++} do RS não envolve a entrada de Ca^{++} através do sarcolema, mas, resulta de alteração conformacional no DHPR, induzida por voltagem. Como consequência, o acoplamento excitação-contração no músculo cardíaco, é chamado de **acoplamento eletroquímico** (envolvendo a liberação do Ca^{++} induzida pelo Ca^{++}), enquanto o acoplamento excitação-contração no músculo esquelético é denominado **acoplamento eletromecânico** (abrangendo interações diretas entre o DHPR no túbulo T e o RYR, no RS). A base para essa diferença, nos mecanismos de liberação do Ca^{++}, parece depender da isoforma do DHPR, porque a expressão de DHPR cardíaco, nas células musculoesqueléticas, resulta da necessidade de Ca^{++} extracelular para a contração dessas células musculares esqueléticas modificadas.

Mecanismo da Contração

Como no músculo esquelético, a contração do músculo cardíaco é regulada pelo filamento fino, com elevação da $[Ca^{++}]$ intracelular, necessária para promover a interação actina-miosina. Em baixa $[Ca^{++}]$ intracelular (< 50 nM), a ligação da actina à miosina é bloqueada pela tropomiosina. Entretanto, quando durante um potencial de ação, a $[Ca^{++}]$ citosólica aumenta, a ligação do Ca^{++} à troponina C, resulta em alteração conformacional no complexo troponina-tropomiosina, de modo que a tropomiosina escorrega para o interior do sulco do filamento de actina e expõe os sítios de ligação da miosina no filamento de actina. Enquanto a $[Ca^{++}]$ citosólica permanece elevada e, por conseguinte os sítios da miosina estão expostos, a miosina irá ligar-se à actina, com ação de catraca, contraindo a célula muscular cardíaca. Observe que, como os sítios da miosina na actina estão bloqueados em baixa $[Ca^{++}]$ e expostos durante a elevação da $[Ca^{++}]$ intracelular, a contração do músculo cardíaco é denominada "regulada pelo filamento fino". Isso é idêntico para a situação do músculo esquelético, mas contrasta com o músculo liso, no qual a contração é regulada pelo filamento grosso (Capítulo 14).

Durante a elevação da $[Ca^{++}]$ intracelular e a exposição dos sítios de ligação da miosina à actina, as pontes cruzadas da miosina passam por uma série de etapas que resultam na contração da célula muscular cardíaca. Em repouso, as moléculas de miosina encontram-se energizadas com o ATP que foi parcialmente hidrolisado para "erguer a cabeça" e, dessa forma, prontas para interagir com a actina. A elevação da $[Ca^{++}]$ intracelular expõe, então, os sítios de ligação da miosina na actina e permite que a miosina se ligue à actina (etapa 1). A miosina ligada passa, em seguida, por movimento de força, no qual o filamento de actina é puxado em direção ao centro do sarcômero (etapa 2). O ADP e P_i são liberados da cabeça da miosina, durante essa etapa, quando a energia do ATP é usada para contrair o músculo. A cabeça da miosina move-se, aproximadamente, 70 nm durante cada ação de catraca (ciclo das pontes cruzadas). A ligação do ATP à miosina reduz a afinidade desta pela actina, permitindo, assim, que a miosina se libere da actina (etapa 3). A miosina, então, hidrolisa, parcialmente, o ATP ligado para re-energizar ("erguer") a cabeça (etapa 4) e preparar a ponte cruzada para outro ciclo. Esse ciclo de quatro etapas é idêntico ao descrito para o músculo esquelético (Capítulo 12).

Os músculos cardíaco e esquelético diferem, entretanto, no nível da $[Ca^{++}]$ intracelular obtido após um potencial de ação e, assim, no número de interações entre actina e miosina. No músculo esquelético, a elevação da $[Ca^{++}]$ intracelular e o número de interações actina-miosina são altos após um potencial de ação. No músculo cardíaco, a elevação da $[Ca^{++}]$ intracelular pode ser regulada, o que fornece ao coração meio importante de modular sua força de contração, sem requerer mais células musculares ou desenvolver tétano. Relembre que, no coração, todas as células musculares são ativadas durante uma contração, de maneira que o recrutamento de mais células musculares não é uma opção. Além disso, o tétano das células musculares cardíacas impediria qualquer ação de bombeamento, o que seria fatal. Consequentemente, o coração conta com meios diferentes de aumentar a força de contração, incluindo a variação do valor da $[Ca^{++}]$ intracelular transitória.

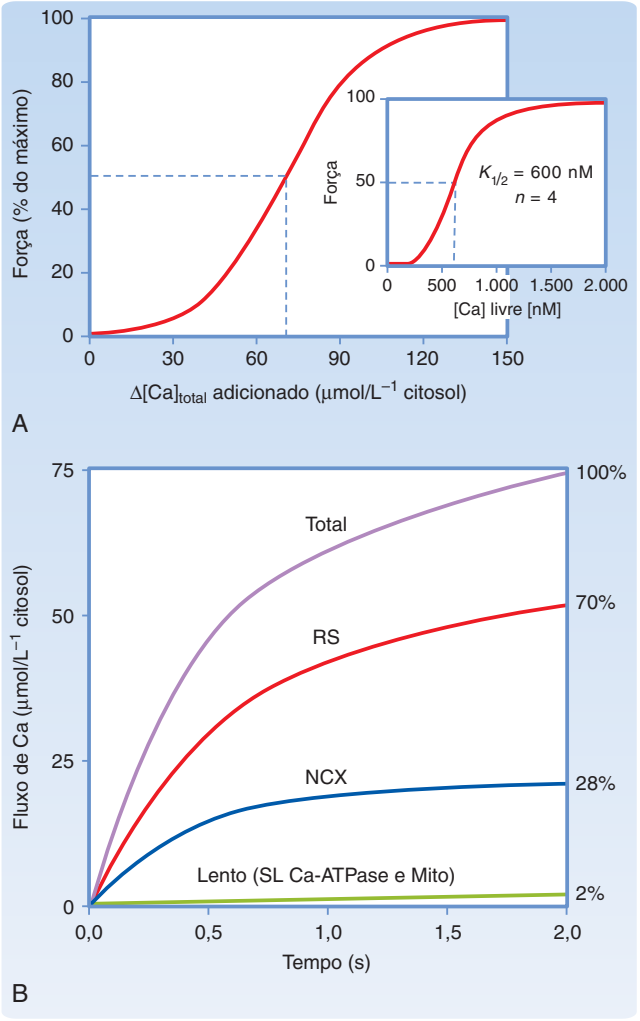
Relaxamento do Músculo Cardíaco

O relaxamento do músculo esquelético requer, simplesmente, o reacúmulo de Ca^{++} pelo RS, por meio da ação da **bomba de Ca^{++} do RS (SERCA).** Embora a SERCA desempenhe papel importante na redução da $[Ca^{++}]$ citosólica, no músculo cardíaco, o processo é mais complexo que no músculo esquelético, porque algum disparador de Ca^{++} entra na célula muscular cardíaca, através dos canais de Ca^{++} do sarcolema, durante cada potencial de ação. Deve existir, então, mecanismo para retirar esse disparador de Ca^{++}; de outra forma, a quantidade de Ca^{++} no RS poderia aumentar continuamente e resultar em sobrecarga de Ca^{++}. Em particular, parte do Ca^{++} é retirada da célula muscular cardíaca pelo **antiportador $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$** do sarcolema e da **bomba de Ca^{++} sarcolêmica** (Fig. 13-3). Note que a $[Ca^{++}]$ extracelular está em escala milimolar, enquanto a $[Ca^{++}]$ intracelular é submicromolar; portanto, a retirada de Ca^{++} é realizada contra grande gradiente químico. De modo semelhante, a $[Na^{+}]$ é consideravelmente maior no meio extracelular com relação ao interior da célula. O antiportador utiliza o gradiente de Na^{+}, através da célula, com o objetivo de forçar o movimento contrário ao gradiente de Ca^{++} para fora de célula. Como três íons de Na^{+} entram na célula em troca de um íon de Ca^{++}, o

antiportador $3Na^+$-$1Ca^{++}$ é eletrogênico e cria corrente de despolarização. Por outro lado, a bomba de Ca^{++} sarcolêmica usa a energia do ATP para retirar o Ca^{++} da célula. Logo, ambos os mecanismos de retirada e a SERCA contribuem para o relaxamento do músculo cardíaco, diminuindo a $[Ca^{++}]$ citosólica.

Apesar de a interação actina-miosina requerer aumento relativamente pequeno da $[Ca^{++}]$ intracelular livre, a grande quantidade de proteínas de ligação ao Ca^{++}, no mioplasma, necessita de elevação bastante significativa da $[Ca^{++}]$ intracelular total. A $[Ca^{++}]$ intracelular, no repouso, equivale a, aproximadamente, 50 a 100 nM, com a meia-força máxima de contração requerendo, cerca de, 600 nM de Ca^{++} livre (Fig. 13-4). Entretanto, por causa das proteínas de ligação ao Ca^{++}, como a parvalbumina e a troponina C, a concentração mioplasmática total aumenta para 70 μM. Como já mencionado, grande parte desse aumento na $[Ca^{++}]$ mioplasmática total ocorre pela liberação de Ca^{++} do RS. Em várias espécies, incluindo coelhos, cães, gatos, cobaias e humanos, a captação e a liberação de Ca^{++} pelo RS são responsáveis por, aproximadamente, 70% do Ca^{++} intracelular transitório. Portanto, até 30% do aumento da $[Ca^{++}]$ intracelular pode ser atribuído ao influxo de Ca^{++}, através dos canais de Ca^{++} voltagem-dependentes, no sarcolema, com o antiportador $3Na^+$-$1Ca^{++}$ contribuindo, de modo considerável, na remoção do Ca^{++} durante o relaxamento.

A bomba de Ca^{++} sarcolêmica encontra-se menos abundante que o antiportador $3Na^+$-$1Ca^{++}$ mas, afinidade maior pelo Ca^{++}, apresenta colaborando, portanto, de maneira mais significativa para a regulação da $[Ca^{++}]$ intracelular no repouso (Fig. 13-4). A contribuição dos mecanismos de remoção do Ca^{++} varia entre as espécies. Por exemplo, os miócitos de ratos e camundongos contam, principalmente, com a recaptação de Ca^{++} pelo RS (*i. e.*, o RS é responsável por 92% do transporte de Ca^{++}).



● **Figura 13-4.** A meia-força máxima de contração do músculo cardíaco requer aumento da $[Ca^{++}]$ citosólica livre para, aproximadamente, 600 nM (*detalhe* do gráfico **A**). Em razão da alta capacidade de tamponamento do Ca^{++} pelas proteínas citosólicas (como a parvalbumina e a troponina C), esse aumento do Ca^{++} livre requer a elevação da $[Ca^{++}]$ citosólica total de aproximadamente 70 μM (gráfico **A**). O relaxamento do coração ocorre pela redução da $[Ca^{++}]$ citosólica livre, sendo o sequestro de Ca^{++} pelo RS responsável pela maioria da redução da $[Ca^{++}]$ citosólica (≈ 70%; gráfico **B**). Ocorre remoção de Ca^{++} pelo antiportador $3Na^+$-$1Ca^{++}$ (≈ 28%), com muito pouca remoção de Ca^{++} pela bomba de Ca^{++} sarcolêmica (< 2%). NCX, trocador de sódio-cálcio. (Redesenhado de Bers DM: Nature 415:198-205, 2002.)

REGULAÇÃO DA FORÇA DE CONTRAÇÃO

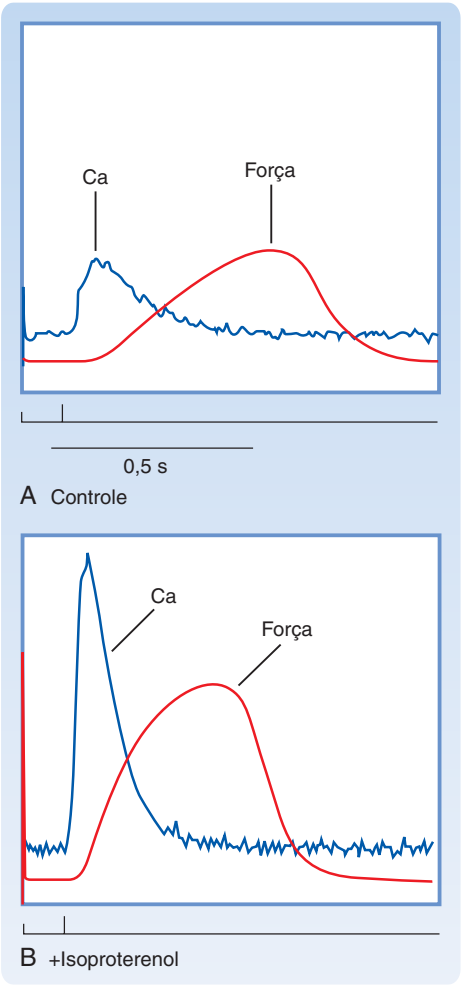
Cálcio Intracelular

Como o coração representa um sincício elétrico, com todas as células musculares cardíacas contraindo-se durante um batimento, não é possível aumentar a força de contração por meio do recrutamento de mais células musculares. Além disso, o tétano, no coração, poderia ser letal, porque destruiria sua imprescindível ação de bombeamento. O coração, então, desenvolveu estratégias alternativas para aumentar a força de contração. Deve-se lembrar que o longo potencial de ação no músculo cardíaco, decorrente da ativação do canal de Ca^{++} tipo L voltagem-dependente, resulta em longo período refratário, que, por sua vez, impede o tétano. Entretanto, a modulação do influxo de Ca^{++}, pelos canais de Ca^{++} tipo L, durante o potencial de ação, propicia, ao coração o mecanismo que altera a $[Ca^{++}]$ citosólica e, portanto, sua força de contração.

Uma forma simples de, *in vitro*, modular a força de contração das células musculares cardíacas é variar a $[Ca^{++}]$ extracelular. Como mencionado anteriormente, a contração do coração requer Ca^{++} extracelular. Diminuindo-se a $[Ca^{++}]$ extracelular do valor normal de 1 a 2 mM para 0,5 mM, por exemplo, reduz-se a força de contração. Essa redução da força de contração não está associada à variação da duração da contração, uma vez que a cinética do sequestro de Ca^{++}, pelo RS, e a remoção do Ca^{++} não são modificadas. Embora essa abordagem da variação do $[Ca^{++}]$ extracelular para alterar a força de contração seja demonstrável *in vitro*, não é modo comum de modular a força da contração cardíaca *in vivo*.

In vivo, o aumento da $[Ca^{++}]$ intracelular transitória e, portanto, da força de contração ocorre em resposta à estimulação simpática (ver adiante e também Capítu-

lo 18). A estimulação simpática ocorre, frequentemente, durante períodos de excitação ou de medo e envolve a ativação de receptores β-adrenérgicos no coração, pela norepinefrina (liberada por terminações nervosas no coração) ou epinefrina (liberada pela medula da suprarrenal, na corrente sanguínea). Conforme elucidado na Figura 13-5, o agonista β-adrenérgico isoproterenol provoca aumento drástico da quantidade de Ca^{++} intracelular, levando como consequência, à contração mais potente. O aumento na força de contração é denominado **inotropia positiva.** Em geral, ocorre também, aumento da velocidade de relaxamento que acompanha essa estimulação β-adrenérgica, que resulta em contração mais curta. A elevação da velocidade de relaxamento muscular é chamada de **lusitropia positiva.** A frequência das contrações cardíacas aumenta, ainda, com a estimulação β-adrenérgica e recebe a denominação de **cronotropia positiva.** Portanto, a estimulação β-adrenérgica do coração produz contrações mais frequentes, mais fortes e mais breves.



● **Figura 13-5.** A estimulação dos receptores β-adrenérgicos do coração aumenta a força de contração. A estimulação elétrica do miocárdio resulta em aumento transitório da [Ca^{++}] intracelular e produção de força **(A).** O isoproterenol (agonista do receptor β-adrenérgico) aumenta a amplitude do Ca^{++} intracelular transitório e, desse modo, a quantidade de força gerada **(B).**

Agonistas β-Adrenérgicos

O sistema nervoso simpático é estimulado quando somos excitados e é dito preparar o indivíduo para "lutar ou fugir". No caso do coração, o aumento dos níveis do hormônio da medular suprarrenal, a **epinefrina,** ou do neurotransmissor simpático **norepinefrina** ativa os receptores β-adrenérgicos nas células musculares cardíacas, que, por sua vez, ativam a **adenilato ciclase,** aumentando o **AMPc** e promovendo, assim, a fosforilação AMPc-dependente das numerosas proteínas nas células musculares cardíacas (Fig. 13-6).

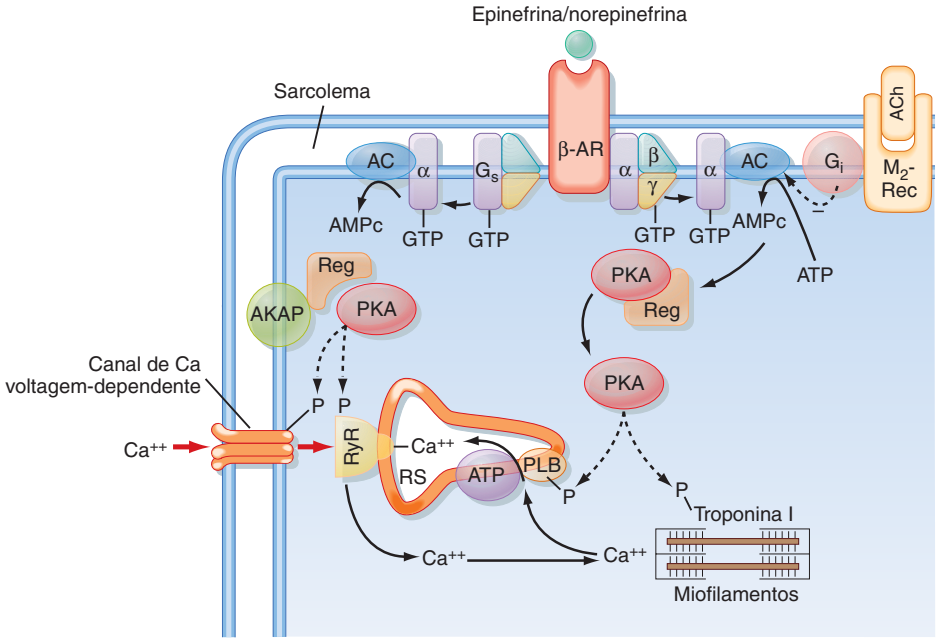
Os canais de Ca^{++} tipo L voltagem-dependentes (responsáveis por disparar o Ca^{++}) e uma proteína associada à SERCA, denominada **fosfolamban,** são fosforilados por proteinocinase no AMPc-dependente. A ação combinada dessas fosforilações aumenta a quantidade de Ca^{++} no RS. Especificamente, a fosforilação do canal de Ca^{++} sarcolêmico resulta em mais disparadores de Ca^{++} entrando na célula, e a fosforilação do fosfolamban aumenta a atividade da SERCA, permitindo, portanto, que o RS acumule mais Ca^{++}, antes que seja retirado pelo antiportador $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$ e pela bomba de Ca^{++} sarcolêmica. O resultado final é a liberação, pelo RS, de mais Ca^{++} para o citosol durante o próximo potencial de ação, promovendo mais interações actina-miosina e, dessa forma, maior força de contração (Fig. 13-6). O aumento da atividade da SERCA, após estimulação simpática, ocasiona, também, contração encurtada em razão do período de reacúmulo de Ca^{++} pelo RS. Isso, por sua vez, permite que o coração aumente sua velocidade de relaxamento. A consequência adicional da estimulação simpática é o aumento da velocidade cardíaca, pelo efeito direto sobre as células do marcapasso (Capítulo 18).

Estiramento

O estiramento do coração aumenta a força de contração tanto *in vivo* quanto *in vitro* e é um mecanismo intrínseco para a regulação da força contrátil. Contrasta-se com o músculo esquelético, que exibe caracteristicamente tensão máxima no comprimento de repouso. *In vivo*, o estiramento ocorre durante situações de aumento do retorno venoso, do sangue para o coração (p. ex., durante o exercício ou quando a velocidade cardíaca diminui, ou ambos). A **lei do coração de Frank-Starling**

NO NÍVEL CELULAR

O mecanismo que fundamenta a resposta do coração à estimulação β-adrenérgica é complexo e envolve a fosforilação AMPc-dependente de várias proteínas. A **proteína adaptadora cinase A (AKAP)** tem mostrado associar-se intimamente ao canal de Ca^{++} tipo L, no coração, posicionando dessa forma, a **proteinocinase AMPc-dependente** próximo ao canal e facilitando a fosforilação AMPc-dependente deste, durante a estimulação simpática. Como as fosforilações AMPc-dependentes aumentam a quantidade do Ca^{++} intracelular transitório e uma vez que isso resulta em contração cardíaca mais vigorosa e mais breve, esse assunto será discutido em termos gerais adiante (Capítulo 18).



● Figura 13-6. A estimulação simpática do coração resulta em aumento do AMPc citosólico e da fosforilação de várias proteínas pela proteinocinase A (PKA). A proteína adaptadora da cinase A (AKAP), adjacente ao canal de Ca^{++} tipo L, facilita a fosforilação desse canal e, provavelmente, dos canais de Ca^{++} próximos ao RS (RyR). Outras proteínas fosforiladas pela PKA incluem o fosfolamban (PLB) e a troponina I. Os agonistas muscarínicos (p. ex., a acetilcolina [Ach]), por outro lado, inibem essa cascata simpática por meio da inibição da produção de AMPc pela adenilato ciclase (AC). β-AR, receptor β-adrenérgico. (Redesenhado de Bers DM: Nature 415:198, 2002.)

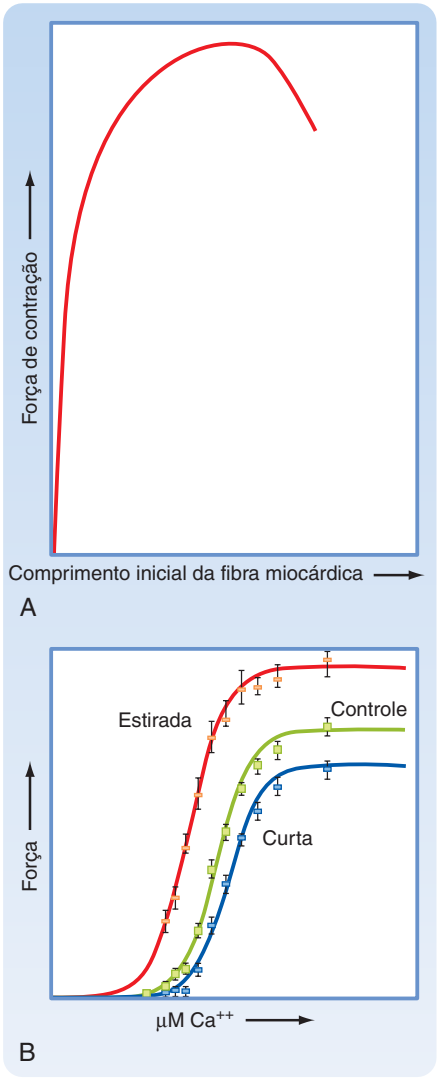
NO NÍVEL CELULAR

As mutações no receptor cardíaco de rianodina (RyR2) têm sido associadas às arritmias cardíacas. Especificamente, a taquicardia ventricular polimórfica e catecolaminérgica (TVPC) é doença hereditária autossômica dominante manifesta-se durante a infância como taquicardia induzida por exercício, que pode progredir para arritmias durante o exercício (ou estresse) e resultar em morte súbita. Aproximadamente 40% dos pacientes com TVPC apresentam defeito no RyR2 relacionado com o aumento da liberação de Ca^{++} pelo RS. A mutação do RyR2 envolve a substituição de um aminoácido muito conservado, que difere da hipertermia maligna, na qual, erros de combinações ou deleções, no RYR, têm sido reportados. Acredita-se que, durante períodos de exercício ou estresse, os níveis elevados de Ca^{++} intracelular (em decorrência dos efeitos combinados da estimulação β-adrenérgica e da atividade aumentada do RyR2 mutado) promovam o desenvolvimento de despolarizações retardadas (DADs) e, assim, arritmias. A elevação da [Ca^{++}] intracelular, durante a diástole, promove o desenvolvimento de DADs por meio da ativação do antiportador $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$ ao passo que a remoção de Ca^{++}, durante a diástole, resulta em corrente para dentro, suficiente para despolarizar a célula por porcentual mínimo para um potencial de ação. O tratamento dos pacientes com TVPC abrange terapia antiadrenérgica (usando antagonistas β-adrenérgicos) ou desfibrilador implantado (para pacientes que não respondem).

refere-se à capacidade do coração de elevar sua força de contração, quando estirado, o que ocorre nas situações de aumento do retorno venoso (Fig. 13-7; ver também, Capítulo 16).

Esse mecanismo é importante porque auxilia o coração a bombear qualquer volume de sangue que receba. Assim, quando o coração recebe muito sangue, os ventrículos são estirados e a força de contração é aumentada, assegurando, assim, a ejeção desse volume sanguíneo extra. Deve-se observar que o estiramento do músculo cardíaco aumenta, inclusive, a tensão passiva, o que ajuda a impedir o estiramento excessivo do coração. Essa resistência passiva no coração é superior à do músculo esquelético, sendo atribuída, à matriz extracelular (tecido conjuntivo) e às proteínas elásticas intracelulares **(titina)** ou a ambas**.**

O mecanismo subjacente ao aumento da força de contração, induzido por estiramento, parece envolver variação na sensibilidade ao Ca^{++} e no nível de interações actina-miosina. A mudança no nível de interações actina-miosina é mostrada na Figura 13-7, *B*. Quando comparado ao músculo cardíaco controle, o músculo cardíaco estirado exibe força de contração aumentada em [Ca^{++}] saturadas. Da mesma forma, o encurtamento do músculo cardíaco (por pré-contração) resulta em contração menos vigorosa em [Ca^{++}] saturadas, do que com o músculo controle ou o músculo estirado. O mecanismo subjacente esse aumento de força, dependente de comprimento, não parece ser decorrente diferenças na sobreposição de filamentos grossos e finos. Em vez disso, as evidências indicam que o estiramento reduz o espaço entre os filamentos grossos e finos (*i. e.*, o espaçamento interfilamentoso) o que associa-se à capacidade de mais moléculas de miosina interagirem com a actina (aumentando-se a força, em [Ca^{++}] saturadas). A proteína elástica intracelular titina foi implicada nesse aumento de força dependente do comprimento, porque liga-se tanto à actina quanto à miosina e pode puxar os filamentos destas para mais perto, quando o músculo/titina é estirado (Fig. 13-8). Consistente com a segunda hipótese, os experimentos *in vitro*, envolvendo a proteólise parcial da titina, resultaram em atenuação do aumento da força dependente do comprimento.



● **Figura 13-7.** O estiramento do coração aumenta a força de contração **(A).** Isso é atribuído ao aumento da força máxima de contração e da sensibilidade da contração ao Ca^{++} **(B),** refletindo um processo regulador intrínseco, referido como lei do coração de Frank-Starling.

O estiramento aumenta, também, a sensibilidade ao Ca^{++} e o nível de interações actina-miosina, no músculo cardíaco (Fig. 13-7, *B*). O músculo cardíaco estirado requer nível mais baixo de Ca^{++}, para produzir a meia-força máxima de contração, quando comparado ao músculo cardíaco controle não-estirado. Além disso, o músculo cardíaco pré-contraído requer nível mais alto de Ca^{++}, para produzir meia-força máxima de contração, quando comparado ao músculo cardíaco controle não-estirado. O mecanismo ou mecanismos que explicam o aumento da sensibilidade ao Ca^{++} das interações actina-miosina, induzida por estiramento, são desconhecidos, mas provavelmente, envolvem também, diminuição, induzida pelo estiramento, do espaçamento entre os filamentos de actina e miosina, envolvendo talvez, a titina. É importante destacar que o músculo esquelético não exibe essa mudança de sensibilidade ao Ca^{++}, dependente do estiramento, embora contenha titina. Essa diferença entre os tipos musculares pode refletir a expressão de isoformas diferentes da titina ou de outras proteínas (p. ex., miosina, troponinas e tropomiosina).

METABOLISMO DO MÚSCULO CARDÍACO

Como no músculo esquelético, a miosina usa a energia do ATP para gerar força, de modo que o estoque de ATP, que é pequeno, deve ser continuamente reposto. Essa reposição do estoque de ATP é efetuada pelo metabolismo aeróbico, que inclui a oxidação de gorduras e carboidratos. Durante situações de isquemia, o estoque de **fosfato de creatina,** que se converte em ADP ou ATP, pode diminuir. De maneira similar ao músculo esquelético, o estoque de fosfato de creatina é pequeno.

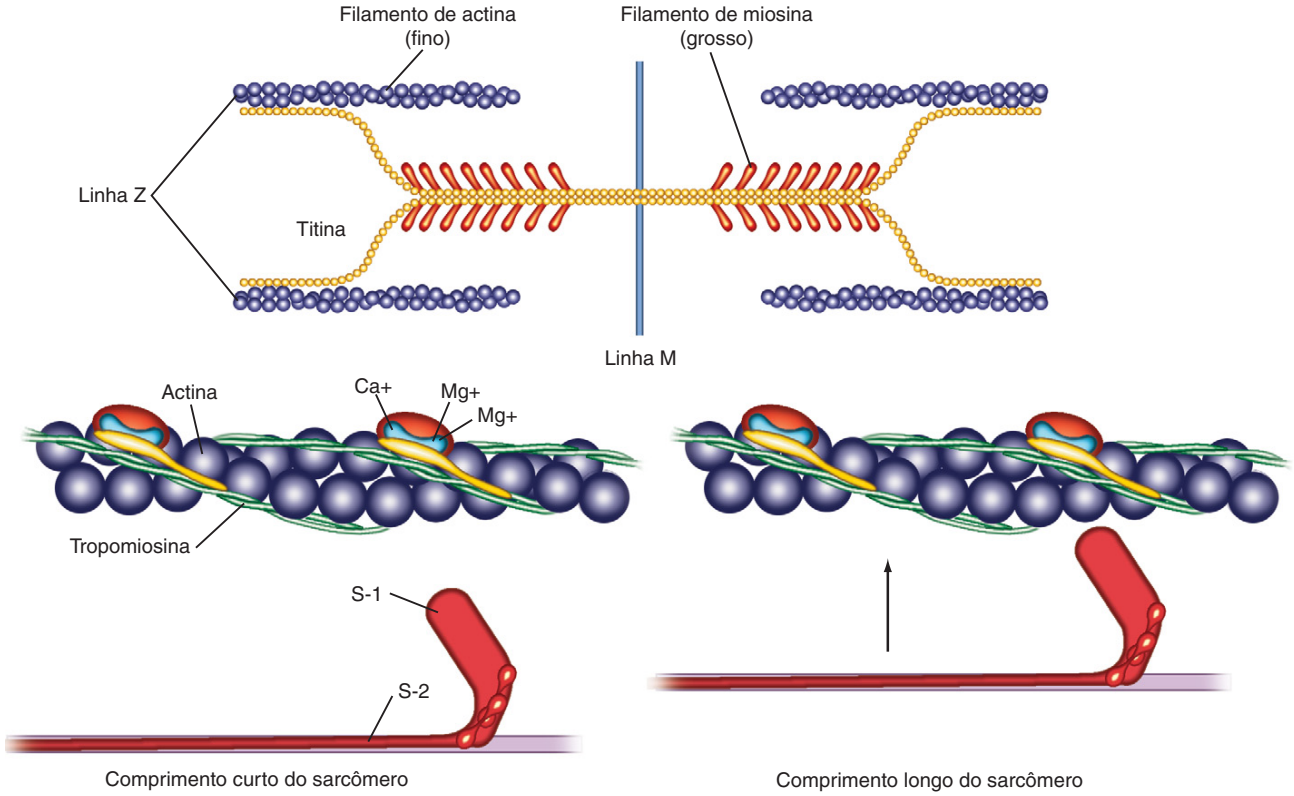
Quando o músculo cardíaco é completamente privado de O_2, em razão de oclusão de vaso coronário (*i. e.*, isquemia por interrupção de fluxo), as contrações cessam rapidamente (dentro de 30 segundos). Isso não se deve à depleção do ATP ou do fosfato de creatina, já que seus níveis declinam mais lentamente. Mesmo após 10 minutos de isquemia por interrupção do fluxo, quando os níveis de fosfato de creatina estão perto de zero e apenas 20% do ATP permanece, a reperfusão pode restaurar esses depósitos de energia, bem como a capacidade contrátil. Entretanto, a isquemia, com prolongamento da interrupção do fluxo por 20 minutos, resulta em diminuição mais significativa do ATP, de maneira que a reperfusão apresenta efeito menos considerável, com, apenas, restauração limitada dos níveis de ATP e de fosfato de creatina ou atividade contrátil.

HIPERTROFIA DO MÚSCULO CARDÍACO

Exercícios, como a maratona, podem aumentar o tamanho do coração, como resultado da hipertrofia das células musculares cardíacas individuais. Concomitante ao "coração de atleta" aumentado, está o melhor desempenho cardíaco, avaliado pelo aumento da ejeção do débito sistólico, aumento do consumo de oxigênio e relaxamento preservado. Portanto o "coração de atleta" representa exemplo de "hipertrofia fisiológica", com efeitos contráteis benéficos.

Ao contrário, se exposto à sobrecarga crônica de pressão, o coração pode desenvolver **hipertrofia ventricular esquerda concêntrica** ou a **hipertrofia ventricular esquerda dilatada,** com consequentes prejuízos funcionais. Os detalhes a respeito das diferenças morfológicas, funcionais e mecânicas entre esses vários tipos de hipertrofia podem ser encontrados em outro tópico deste livro texto (Capítulo 18).

A hipertrofia concêntrica caracteriza-se pelo espessamento da parede do ventrículo esquerdo e representa hipertrofia compensatória para a carga aumentada. A hipertrofia dilatada é caracterizada pelo aumento do volume ventricular (volume diastólico final). Ambas as hipertrofias ventriculares esquerdas, a concêntrica/compensatória e dilatada, apresentam diminuição da resposta contrátil à estimulação β-adrenérgica, limitando, assim, a reserva contrátil. Na hipertrofia ventricular esquerda dilatada, a função contrátil normal e a resposta de Frank-Starling podem estar prejudicadas.



● **Figura 13-8.** A titina pode contribuir para a capacidade de estiramento, buscando aumentar a força de contração do coração. A titina liga-se a ambas, actina e miosina, de modo que o estiramento do músculo cardíaco traz o filamento de actina mais próximo da cabeça da miosina, aumentando assim, o número de cabeças de miosina que interagem com a actina em determinado valor da [Ca^{++}] intracelular. (Redesenhado de Moss RL, Fitzsimons DP: Circ Res 90:11-13, 2002.)

O mecanismo celular e molecular, que fundamentam o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca não são claros, embora tenha sido implicada elevação da [Ca^{++}] intracelular.

A ligação ou ligações entre a hipertrofia cardíaca, a diminuição do desempenho cardíaco e a resposta β-adrenérgica prejudicada, durante sobrecarga crônica de pressão, são incertas. A redução do desempenho cardíaco tem sido atribuída à regulação defeituosa da [Ca^{++}] intracelular. As alterações do nível, da atividade e do estado de fosforilação de várias proteínas, incluindo canais de Ca^{++} tipo L, fosfolamban, SERCA e RYR, têm sido implicadas na regulação defeituosa do Ca^{++}, associada à insuficiência cardíaca (hipertrofia patológica).

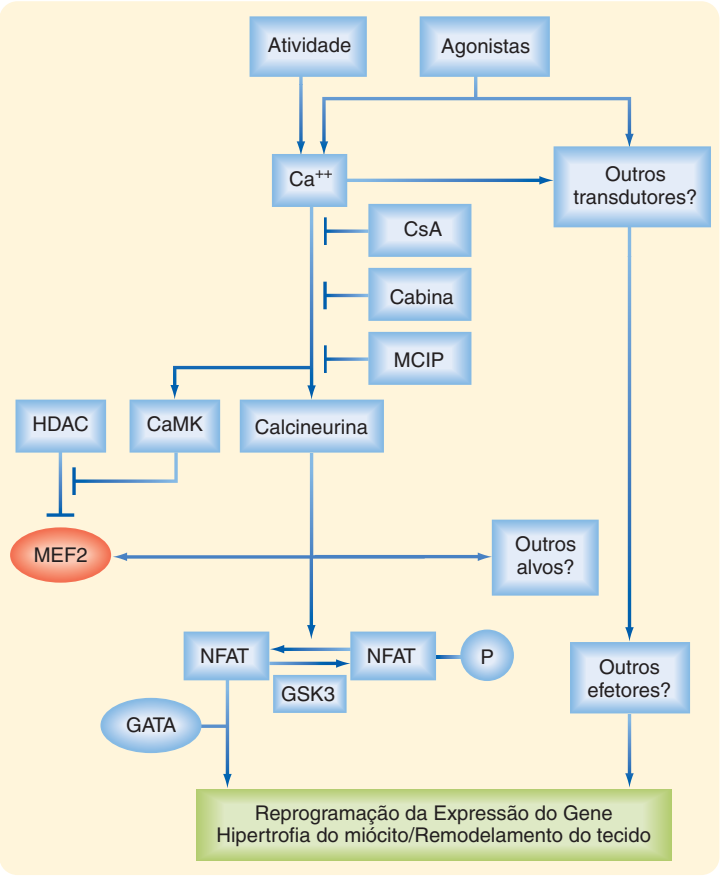
NO NÍVEL CELULAR

A elevação discreta da [Ca^{++}] intracelular (como resultado do aumento da atividade contrátil), por exemplo, foi proposta para ativar a fosfatase proteica Ca^{++}-calmodulina-dependente **(calcineurina),** que pode desfosforilar o fator de transcrição **NFAT (fator nuclear de células T ativadas)**, facilitando a translocação deste para o núcleo e, por fim, promovendo a síntese proteica e dessa forma, a hipertrofia (Fig. 13-9). A ativação da cinase proteica Ca^{++}-calmodulina-dependente, foi implicada, também, na ativação do fator de transcrição **MEF2** (*Myocite Enhancer Factor 2*) por meio da dissociação (exportação nuclear) de inibidor do MEF2 **(histona diacetilase [HDAC]).**

NO NÍVEL CELULAR

Pressão arterial elevada, defeitos das valvas cardíacas e paredes ventriculares enfraquecidas, secundárias ao infarto do miocárdio, podem levar à insuficiência cardíaca, principal causa de morte. A insuficiência cardíaca pode ser vista com o espessamento das paredes do ventrículo ou com a dilatação (*i. e.*, aumento do volume) dos ventrículos.

Estudos sugerem que a cardiomiopatia dilatada pode ser impedida em modelo animal por meio da regulação para baixo da proteína fosfolamban. Acredita-se que o mecanismo subjacente a esse efeito preventivo da regulação para baixo do fosfolamban envolva maior atividade de captação do Ca^{++} pelo RS, porque o fosfolamban inibe a SERCA. O aumento da atividade da SERCA facilitaria o relaxamento do coração, como resultado da captação rápida de Ca^{++} pelo RS. Além disso, a força de contração aumenta, porque mais Ca^{++} está disponível para a liberação. A captação elevada de Ca^{++} pelo RS pode, também, diminuir a ativação das fosfatases Ca^{++}-dependentes envolvidas no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca.



● **Figura 13-9.** A ativação da calcineurina cálcio-dependente e da calmodulina proteinocinase-dependente tem sido implicada no desenvolvimento da hipertrofia cardíaca e envolve a ativação dos fatores de transcrição NFAT, GATA e MEF2. Cabina, proteína inibidora da ligação à calcineurina; CaMK, Ca^{++}/calmodulina proteinocinase dependente; CsA, ciclosporina; GATA, fator de transcrição que se liga à sequência GATA do DNA; GSK3, glicogênio sintase cinase 3; HDAC, histona diacetilase; MCIP, proteína que interage com a calcineurina moduladora; MEF2, fator 2 de aumento de miócito; NFAT, fator nuclear de células T ativadas. (Redesenhado de Olson EM, Williams RS: Cell 101:689-692, 2000.)

A resposta β-adrenérgica prejudicada do músculo cardíaco, após sobrecarga crônica de pressão envolve, pelo menos em parte, decréscimo de receptores β-adrenérgicos em razão da internalização. Ambas, a **cinase fosfatidilinositol 3 (PI3K)** e a **cinase 1 do receptor β-adrenérgico** foram envolvidas na internalização dos receptores β-adrenérgicos.

Finalmente, existem evidências de que a hipertrofia cardíaca pode dissociar-se de alguns defeitos funcionais. Por exemplo, as constrições aórticas intermitentes resultam do decréscimo da sinalização β-adrenérgica da menor densidade capilar e dos níveis reduzidos de SERCA, sem evidência de hipertrofia. A ativação da PI3K parece participar nessa resposta.

CONCEITOS-CHAVE

1. O músculo cardíaco é músculo estriado involuntário. As células musculares cardíacas são relativamente pequenas (10 μm × 100 μm) e formam um sincício elétrico com fortes conexões elétricas e mecânicas entre as células musculares cardíacas adjacentes. Os potenciais de ação iniciam-se no nó sinoatrial, propagando-se rapidamente por todo o coração, permitindo sua contração sincrônica, característica importante da ação de bombeamento.
2. A contração do músculo cardíaco envolve a interação, dependente de Ca^{++}, dos filamentos de actina e miosina, como no músculo esquelético. Entretanto, diferente do músculo esquelético, é necessário o influxo de Ca^{++} extracelular. Especificamente, o influxo de Ca^{++}, durante um potencial de ação, produz a liberação de Ca^{++} pelo RS, que, então, promove a interação actina-miosina e a contração.
3. O relaxamento do músculo cardíaco envolve o reacúmulo de Ca^{++} pelo RS e a retirada do Ca^{++} da célula, por meio do antiportador $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$ e da bomba de Ca^{++} sarcolêmica.
4. A força de contração do músculo cardíaco aumenta pelo estiramento (lei do coração de Frank-Starling,) e pela estimulação simpática. Distingue-se do músculo esquelético que aumenta sua força pelo recrutamento de mais fibras musculares ou por tétano.
5. A hipertrofia do coração pode ocorrer em resposta ao exercício, à sobrecarga crônica de pressão ou às mutações genéticas. A hipertrofia cardíaca decorrente do exercício é, em geral, benéfica, com melhora do desempenho cardíaco, aumento do consumo de oxigênio e relaxamento normal. A sobrecarga crônica de pressão, por outro lado, pode resultar em hipertrofia cardíaca relacionada, inicialmente, com a diminuição da resposta β-adrenérgica, mas pode progredir para a hipertrofia cardíaca dilatada, caracterizada pela diminuição da capacidade contrátil. As mutações genéticas que resultam em hipertrofia cardíaca incluem a cardiomiopatia hipertrófica familiar, na qual a mutação em proteína intracelular única pode alterar a função contrátil e promover a resposta hipertrófica.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 14

Músculo Liso

As células musculares lisas ou não-estriadas são o principal componente dos órgãos ocos, como o canal alimentar, as vias aéreas, a vasculatura e o trato urogenital. A contração do músculo liso altera as dimensões do órgão, o que resulta na propulsão do conteúdo deste (como na peristalse do intestino) ou no aumento da resistência ao fluxo (como na vasoconstrição). O mecanismo básico que fundamenta a contração do músculo liso envolve interação miosina-actina (como no músculo estriado), embora existam algumas diferenças importantes. Especificamente, a contração do músculo liso é regulada pelo filamento grosso e requer alteração da miosina, antes que ela possa interagir com a actina, ao passo que a contração do músculo estriado é regulada pelo filamento fino e necessita do movimento do complexo troponina-tropomiosina, no filamento de actina, antes que a miosina se ligue à actina. O músculo liso contrai-se em resposta a sinais elétricos ou hormonais e exibe a capacidade de permanecer contraído por períodos extensos, em níveis baixos de consumo de energia, o que é importante para funções como a manutenção do tônus vascular e, portanto, da pressão sanguínea. Uma característica adicional do músculo liso (a "adaptação de comprimento") facilita a contração deste em grande escala de comprimento, sendo fundamental para o esvaziamento de órgão oco em vários níveis de enchimento. Portanto, a regulação da contração do músculo liso é complexa, envolvendo, algumas vezes, múltiplas cascatas de sinalização intracelular. Este capítulo empenha-se em identificar os mecanismos subjacentes à diversa regulação da contração do músculo liso e, quando apropriado, compará-los aos observados no músculo estriado. As alterações da função/regulação do músculo liso que foram implicadas em várias condições patológicas são, também, discutidas.

VISÃO GERAL DO MÚSCULO LISO

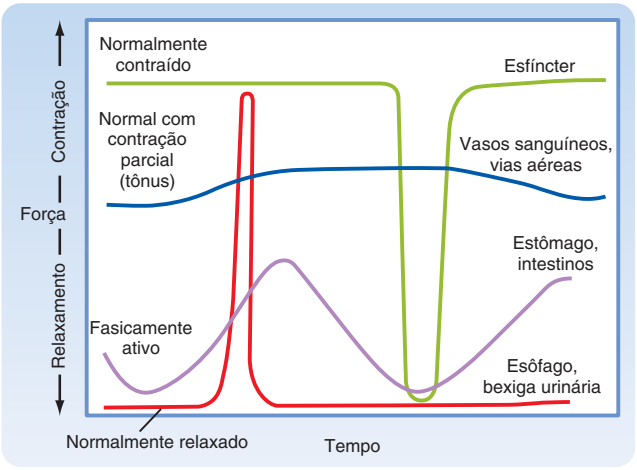
Tipos de Músculo Liso

O músculo liso divide-se em dois grupos: **músculo liso unitário** e **músculo liso multiunitário.** No músculo liso unitário, as células musculares lisas são acopladas eletricamente, de modo que a estimulação elétrica de uma célula é seguida pela estimulação das células musculares lisas adjacentes. Isso leva à onda de contração, como na peristalse. Além disso, essa onda de atividade elétrica e consequente contração no músculo liso unitário pode ser iniciada por célula marcapasso (*i. e.*, uma célula muscular lisa que exibe despolarização espontânea). Ao contrário, as células musculares lisas multiunitárias não estão acopladas eletricamente, de maneira que a estimulação de uma célula não resulta, necessariamente, na ativação de células musculares lisas adjacentes. Os exemplos de músculo liso multiunitário incluem o vaso deferente do trato genital masculino e a íris do olho. Entretanto, o músculo liso é, inclusive, bastante diverso com as classificações de unitário e multiunitário representando extremos de um espectro. Além disso, os termos unitário e multiunitário evidenciam demasiada simplificação, porque a maioria dos músculos lisos é modulada pela combinação de elementos neurais com, pelo menos, algum grau de ligação célula-célula e por ativadores ou inibidores produzidos localmente, que promovem, também, resposta coordenada dos músculos lisos.

Outra consideração, quando se discutem os tipos de músculo liso, é o padrão de atividade (Fig. 14-1). Em alguns órgãos, as células musculares lisas contraem-se rítmica, ou intermitentemente, enquanto, em outros órgãos, são continuamente ativas e mantêm o nível de seu "tônus". O músculo liso que exibe atividade rítmica ou intermitente é chamado **músculo liso fásico** e inclui o músculo liso nas paredes dos tratos gastrointestinal e urogenital. O músculo liso fásico corresponde à categoria de unitário, descrita anteriormente, uma vez que as células musculares lisas contraem-se em resposta a potenciais de ação que se propagam de célula a célula. Por outro lado, o músculo liso continuamente ativo, é denominado **músculo liso tônico.** O músculo liso vascular, o músculo liso respiratório e alguns esfíncteres são continuamente ativos. A ativação parcial contínua do músculo liso tônico não está associada a potenciais de ação, embora seja proporcional ao potencial de membrana. O músculo liso tônico corresponderia, portanto, ao músculo liso multiunitário, descrito anteriormente. As contrações fásicas e tônicas do músculo liso resultam das interações dos filamentos de actina e miosina, embora, como discutido adiante neste capítulo, ocorra variação da cinética de ciclagem das pontes cruzadas, durante a contração tônica, de forma que o músculo liso pode manter a força com baixo gasto energético.

ESTRUTURA DAS CÉLULAS MUSCULARES LISAS

As células musculares lisas formam, caracteristicamente, camadas em torno dos órgãos ocos (Fig. 14-2). Os vasos sanguíneos e as vias aéreas apresentam estrutura tubular simples, na qual as células musculares lisas estão em disposição circunferencial, de modo que a contração reduz o diâmetro do tubo. Essa contração aumenta a resistência ao fluxo de sangue ou de ar, mas exerce efeito pouco significativo no comprimento do órgão. A organização da célula muscular lisa é mais complexa no trato gastrointestinal. As camadas de músculo liso, em orientação circunferencial e longitudinal,



● **Figura 14-1.** Alguns padrões de atividade contrátil evidenciados pelos músculos lisos. Os músculos lisos tônicos encontram-se normalmente contraídos e geram força variável no estado estável. Como exemplos, o esfíncter, os vasos sanguíneos e as vias aéreas. Os músculos lisos fásicos exibem em geral, contrações rítmicas (p. ex., a peristalse no trato gastrointestinal), mas podem se contrair intermitentemente durante as atividades fisiológicas sob controle voluntário (p. ex., esvaziando de urina e engolindo).

determinam a ação mecânica para misturar os alimentos e, também, para impulsionar os conteúdos luminais da boca até o ânus. A coordenação entre essas camadas depende de sistema complexo de nervos autônomos, ligados por plexos. Os plexos localizam-se entre as duas camadas musculares. O músculo liso das paredes de estruturas saculares, como a bexiga urinária ou o reto, permite o aumento do órgão em tamanho, com o acúmulo de urina ou fezes. O arranjo variado das células, nas paredes desses órgãos, contribui para sua capacidade de reduzir o volume interno para quase zero, durante o ato de urinar ou defecar. As células musculares lisas dos órgãos ocos ocorrem em espectro de formas, dependendo de suas funções e das cargas mecânicas.

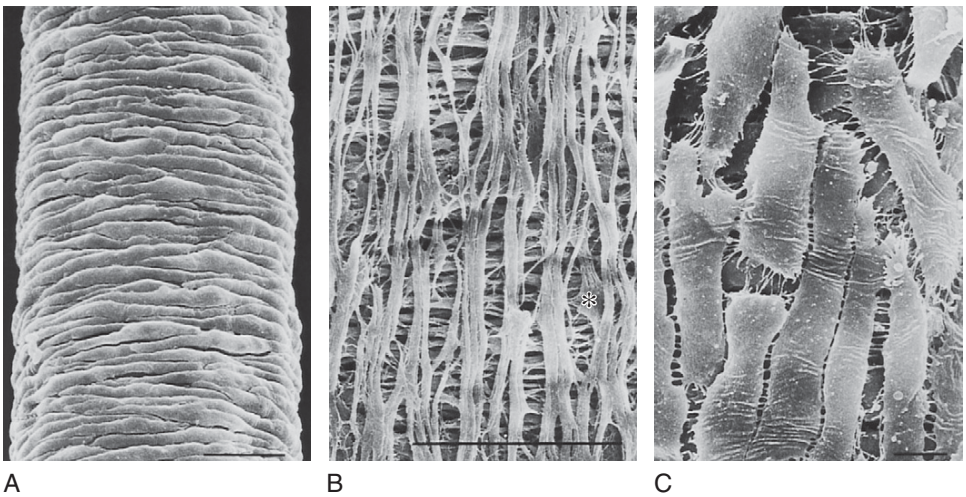
Em todos os órgãos ocos, o músculo liso encontra-se separado do conteúdo do órgão por outros elementos celulares, que podem ser simples, como o endotélio vascular ou complexos, como na mucosa do trato digestivo. As paredes dos órgãos ocos contêm também grande quantidade de tecido conjuntivo, que suporta a crescente participação do estresse da parede, quando o volume do órgão aumenta.

As seções seguintes descrevem os componentes estruturais que permitem ao músculo liso estabelecer ou alterar o volume de órgão oco. Esses componentes incluem as proteínas contráteis e as proteínas reguladoras, os sistemas de transmissão de força, como o citoesqueleto, as ligações entre as células e a matriz extracelular e os sistemas de membrana que realizam a transdução dos sinais extracelulares em variações da $[Ca^{++}]$ mioplasmática.

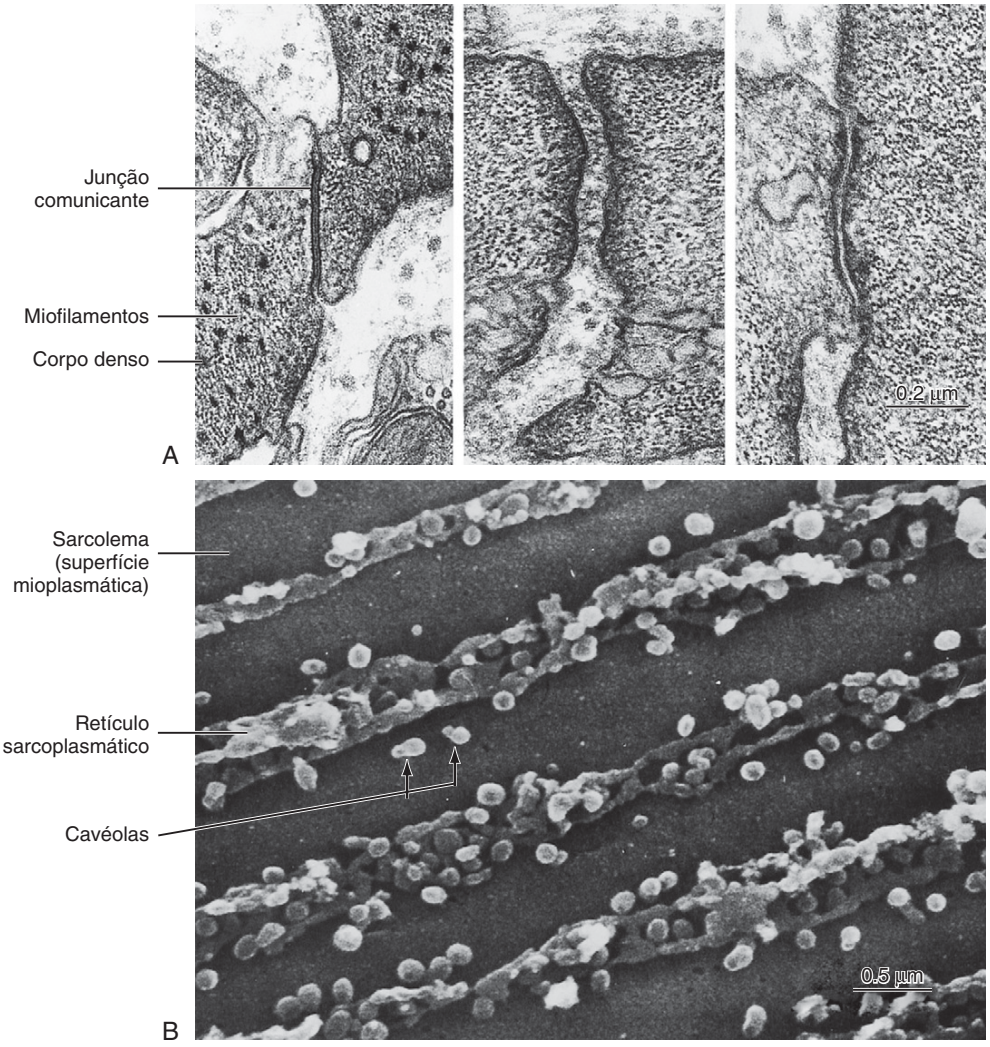
Contato Célula-Célula

Entre as células musculares lisas, existem diversos contatos especializados que permitem a ligação mecânica e a comunicação entre elas (Fig. 14-3). Ao contrário das células musculares esqueléticas, normalmente aderidas, em uma das extremidades, a tendão, as células musculares lisas (e as cardíacas) conectam-se umas às outras. Como as células musculares lisas são anatomicamente dispostas em série, elas não só devem, apenas, estar ligadas de forma mecânica, mas devem, também, ser ativadas ao mesmo tempo e no mesmo grau. Essa ligação mecânica e funcional é essencial à função do músculo liso. Se não existisse, a contração em uma região poderia, simplesmente, distender outra região, sem diminuição substancial do raio ou aumento da pressão. As conexões mecânicas são representadas pelas fixações a bainhas de tecido conjuntivo e por junções específicas, entre as células musculares.

Vários tipos de junções são encontrados no músculo liso (Fig. 14-4). A integração funcional das células é for-



● **Figura 14-2.** Micrografias eletrônicas de varredura do músculo liso. **A,** Arteríola muscular com células musculares lisas fusiformes, com orientação circular (*barra*, 20 μm). **B,** Imagens superpostas das camadas circular (*abaixo*) e longitudinal (*acima*) do músculo liso intestinal, entre os componentes neurais do plexo mioentérico (*asterisco*) (*barra*, 50 mm). **C,** Células musculares lisas retangulares com finas projeções para células adjacentes, em pequeno ducto testicular (*barra,* 5 μm). (De Motta PM [ed]: Ultrastructure of Smooth Muscle. Norwell, MA, Kluwer Academic,1990.)



● **Figura 14-3.** Junções e membranas no músculo liso. **A,** Micrografia eletrônica de transmissão das junções entre as células musculares lisas intestinais. **B,** Micrografia eletrônica de varredura da superfície interna do sarcolema de célula muscular lisa intestinal. Fileiras longitudinais de cavéolas projetam-se no mioplasma *(esferas pequenas de cor clara)*, cercadas por elementos mais escuros do retículo sarcoplasmático tubular. As aderências dos filamentos finos ao sarcolema, entre as fileiras de elementos de membrana, foram removidas durante a preparação do espécime. (De Motta PM [ed]: Ultrastructure of Smooth Muscle. Norwell, MA, Kluwer Academic,1990.)

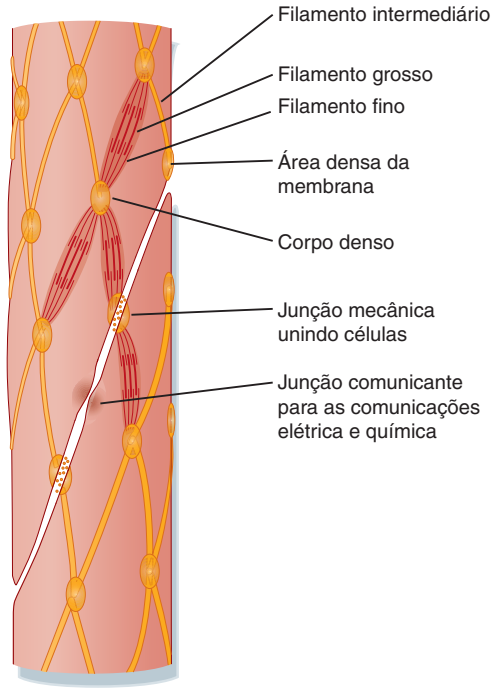
necida pelas **junções comunicantes.** Estas formam vias de baixa resistência entre as células (Capítulo 2). Permitem, ainda, a comunicação química pela difusão de compostos de baixo peso molecular. Em determinados tecidos, como a camada de músculo liso longitudinal externa no intestino, há grande número dessas junções. Os potenciais de ação são rapidamente propagados de célula a célula, nesses tecidos.

As junções de aderência (também conhecidas como placas densas ou placas de aderência) fazem a ligação mecânica entre as células musculares lisas. Conforme descrito na Figura 14-4, essas junções aparecem como regiões espessadas de membranas celulares opostas, separadas por um pequeno espaço (≈ 60 nm), contendo material granular denso. Os filamentos finos estendem-se até a junção de aderência, permitindo que a força contrátil gerada, em célula muscular lisa, seja transmitida às células musculares lisas adjacentes.

A Figura 14-3 mostra, também, a presença das **cavéolas,** que representam invaginações da membrana do músculo liso (análogas aos túbulos T, no músculo estriado). O **retículo sarcoplasmático (RS)** estende-se por toda a célula muscular lisa, embora, como descrito na Figura 14-3, existam regiões juncionais do RS, posicionadas ao lado de regiões do sarcolema ou das cavéolas ou de ambas. Como discutido na seção subsequente, essas regiões do RS, abaixo do sarcolema, exercem função importante na regulação da [Ca^{++}] intracelular e, portanto, no tônus do músculo liso.

Células e Membranas

As células musculares lisas embrionárias não se fundem, e cada célula diferenciada tem núcleo único, localizado centralmente (Fig. 14-5). Apesar do nanismo com relação às células musculares esqueléticas, as células musculares lisas são, no entanto, bastante grandes (caracteristicamente 40 a 600 µm de comprimento). Essas



● **Figura 14-4.** Organização aparente dos contatos célula-célula, citoesqueleto e miofilamentos, nas células musculares lisas. Os pequenos elementos contráteis, funcionalmente equivalentes ao sarcômero, são subjacentes às semelhanças dos mecanismos entre os músculos liso e esquelético. As ligações que consistem em junções especializadas ou material fibrilar intersticial unem, funcionalmente, o aparato contrátil de células adjacentes.

células têm diâmetro de 2 a 10 μm, na região do núcleo, e a maioria estreita-se em direção às extremidades. As células em contração são muito distorcidas, como consequência da força exercida sobre elas por aderências a outras células ou à matriz extracelular, e, seus cortes transversais são frequentemente, muito irregulares.

As células musculares lisas não apresentam túbulos T, invaginações do sarcolema do músculo esquelético que formam ligações elétricas com o RS. Entretanto, o sarcolema do músculo liso possui fileiras longitudinais de delicadas bolsas semelhantes a saco, chamadas cavéolas (Figs. 14-3 e 14-5). As cavéolas aumentam a relação superfície-volume das células e estão, com frequência, intimamente opostas ao RS subjacente. Espaço de aproximadamente 15 nm tem sido observado entre as cavéolas e o RS, comparável ao intervalo entre os túbulos T e as cisternas terminais do RS, no músculo esquelético. Além disso, "faíscas de Ca^{++}" e variedade de proteínas de interação ao Ca^{++} são verificadas nas proximidades das cavéolas, aumentando, portanto, a possibilidade de que estas e o RS subjacente possam contribuir para a regulação da $[Ca^{++}]$ intracelular, no músculo liso. O canal de Ca^{++} tipo L voltagem-dependente e o antiportador $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$, por exemplo, associam-se às cavéolas. As proteínas caveolina e colesterol são fundamentais para a formação das cavéolas e supõe-se que representem uma região especializada do sarcolema que possa, também, conter várias moléculas de sinalização, além da sinalização do Ca^{++}, mencionada antes.

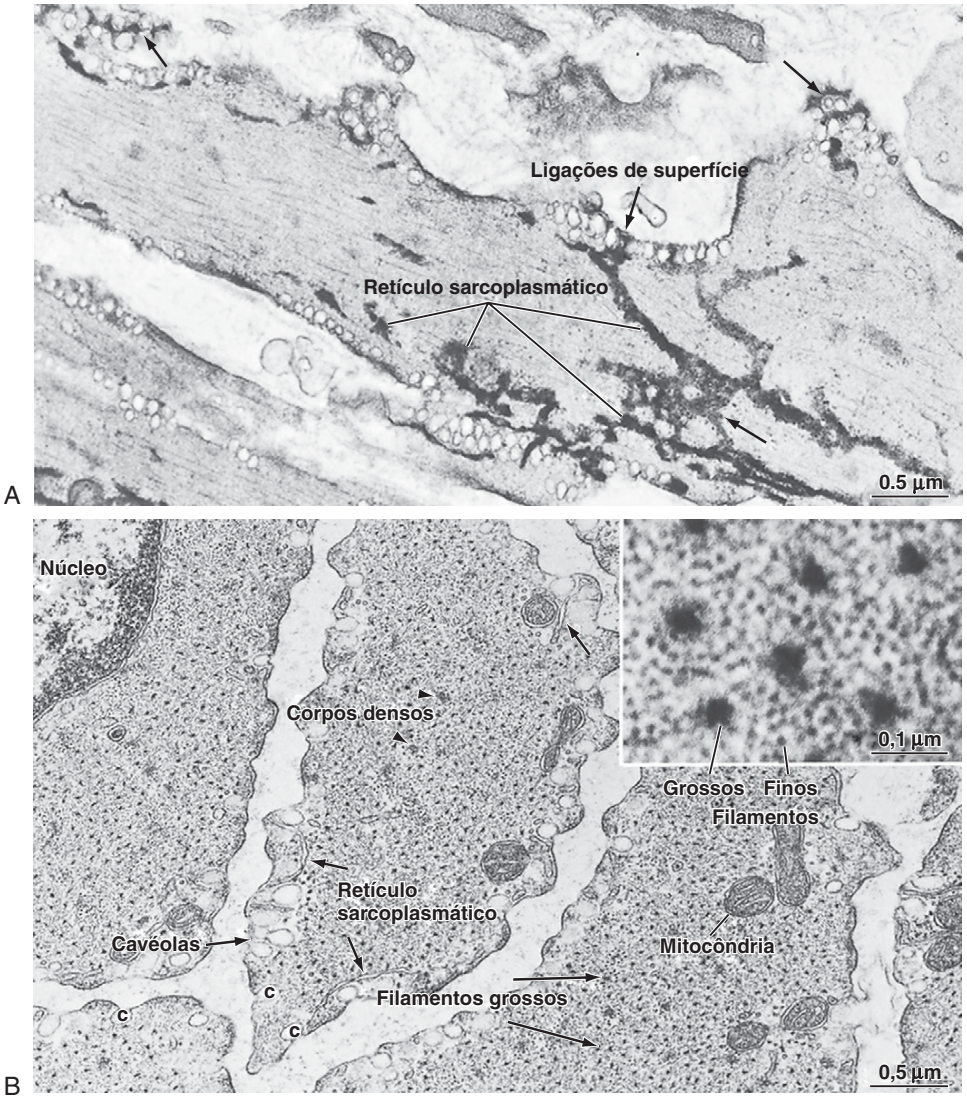
O músculo liso apresenta ainda uma rede de membranas intracelulares do RS que funciona como reservatório intracelular para o Ca^{++} (Figs. 14-3 e 14-5). O cálcio pode ser liberado pelo RS para o mioplasma, quando neurotransmissores estimuladores, hormônios e fármacos se ligam a receptores sarcolêmicos. Deve-se ressaltar que, os canais intracelulares de Ca^{++}, no RS do músculo liso, incluem o **receptor de rianodina (RYR),** que é semelhante ao encontrado no RS do músculo esquelético, e o canal de Ca^{++} dependente do **trifosfato 1,4,5 de inositol (IP_3).** O RYR é, em geral, ativado pela elevação da $[Ca^{++}]$ intracelular (*i. e.*, a liberação de Ca^{++}, induzida pelo Ca^{++} em resposta a um influxo de Ca^{++}, através do sarcolema). O canal de Ca^{++} dependente do IP_3 é ativado pelo IP_3, produzido quando um hormônio ou hormônios se ligam a vários receptores no sarcolema que mobilizam o Ca^{++}. A $[Ca^{++}]$ intracelular é reduzida por meio da ação da **Ca^{++}-ATPase** no RS **(SERCA)** e da remoção do Ca^{++} da célula, pelo antiportador $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$ e pela Ca^{++}-ATPase sarcolêmica. A quantidade de RS nas células musculares lisas varia de 2% a 6% do volume celular e aproxima-se da do músculo esquelético. Como mencionado anteriormente, sinais químicos, como o IP_3 ou aumento localizado da $[Ca^{++}]$ intracelular (p. ex., no espaço entre as cavéolas e o RS), conectam funcionalmente o sarcolema e o RS.

As células musculares lisas contêm retículo endoplasmático liso proeminente e aparelho do Golgi, localizados centralmente, em cada extremidade do núcleo. Essas estruturas refletem funções significativas de síntese e secreção de proteínas. As mitocôndrias esparsas (Fig. 14-5) são suficientes para a fosforilação oxidativa, buscando obter o aumento de ATP, consumido durante a contração.

Aparato Contrátil

Os filamentos grossos e finos das células musculares lisas são cerca de 10.000 vezes mais longos que seu diâmetro e encontram-se densamente comprimidos. Portanto, a probabilidade de se observar filamento intacto, na microscopia eletrônica, é extremamente baixa. Ao contrário do músculo esquelético, que apresenta alinhamento transversal de filamentos grossos e finos, resultando nas estriações, os filamentos contráteis do músculo liso não estão em alinhamento transversal uniforme e, por isso, o músculo liso não apresenta estriações. A ausência de estriações, no músculo liso, não implica perda de ordem. Os filamentos grossos e finos organizam-se em unidades contráteis, análogas aos sarcômeros.

Os filamentos finos do músculo liso têm composição de actina e tropomiosina e estrutura semelhante aos do músculo esquelético. Entretanto, o conteúdo celular de actina e de tropomiosina, nesse músculo, equivale aproximadamente, ao dobro do encontrado no músculo estriado. O músculo liso não apresenta troponina e nebulina, mas contém duas proteínas não encontradas no músculo estriado: a **caldesmona** e a **calponina.** A função exata dessas proteínas é desconhecida, mas elas parecem não ser fundamentais à ciclagem das pontes cruzadas. Sugere-se que a calponina possa inibir a ligação da miosina não-fosforilada à actina. A maior parte do mioplasma está cheia com filamentos finos, aproximadamente alinhados ao longo do eixo maior da célula. O conteúdo de miosina do músculo liso é de



● **Figura 14-5.** **A,** Vista longitudinal da célula muscular lisa da artéria pulmonar. O retículo sarcoplasmático está corado com ferrocianeto de ósmio e parece formar, em toda a célula, rede contínua, que consiste em túbulos, bainhas fenestradas *(setas longas)* e ligações de superfície na membrana celular *(setas curtas).* **B,** Corte transversal de um feixe de células musculares lisas venosas ilustrando o espaçamento regular dos filamentos grossos *(setas longas)* e o número relativamente grande de filamentos finos (actina) circundantes *(detalhe).* Os corpos densos *(cabeças de seta)* são locais de aderência para os filamentos finos de actina e equivalem às linhas Z dos músculos estriados. Os elementos do retículo sarcoplasmático *(setas curtas)* localizam-se na periferia dessas células. (De Somlyo AP, Somlyo AV: Smooth muscle structure and function. In Fozzard HA et al [eds]: The Heart and Cardiovascular System, 2nd ed. New York, Raven Press,1992.)

apenas um quarto com relação ao músculo estriado. Pequenos grupos de três a cinco filamentos grossos estão alinhados e cercados por muitos filamentos finos. Esses grupos de filamentos grossos, interdigitados com filamentos finos, conectam-se aos **corpos densos** ou às **áreas densas** (Fig. 14-4 e 14-5) e representam o equivalente do sarcômero. Para manter o alinhamento do aparato contrátil, ao longo do eixo maior da célula, os filamentos grossos e finos de alguns músculos lisos não parecem circundar o núcleo localizado centralmente, mas em vez, podem conectar-se ao núcleo (ou perto deste). O aparato contrátil de células adjacentes é mecanicamente unido pelas ligações membrana-áreas densas (Fig. 14-4).

Citoesqueleto

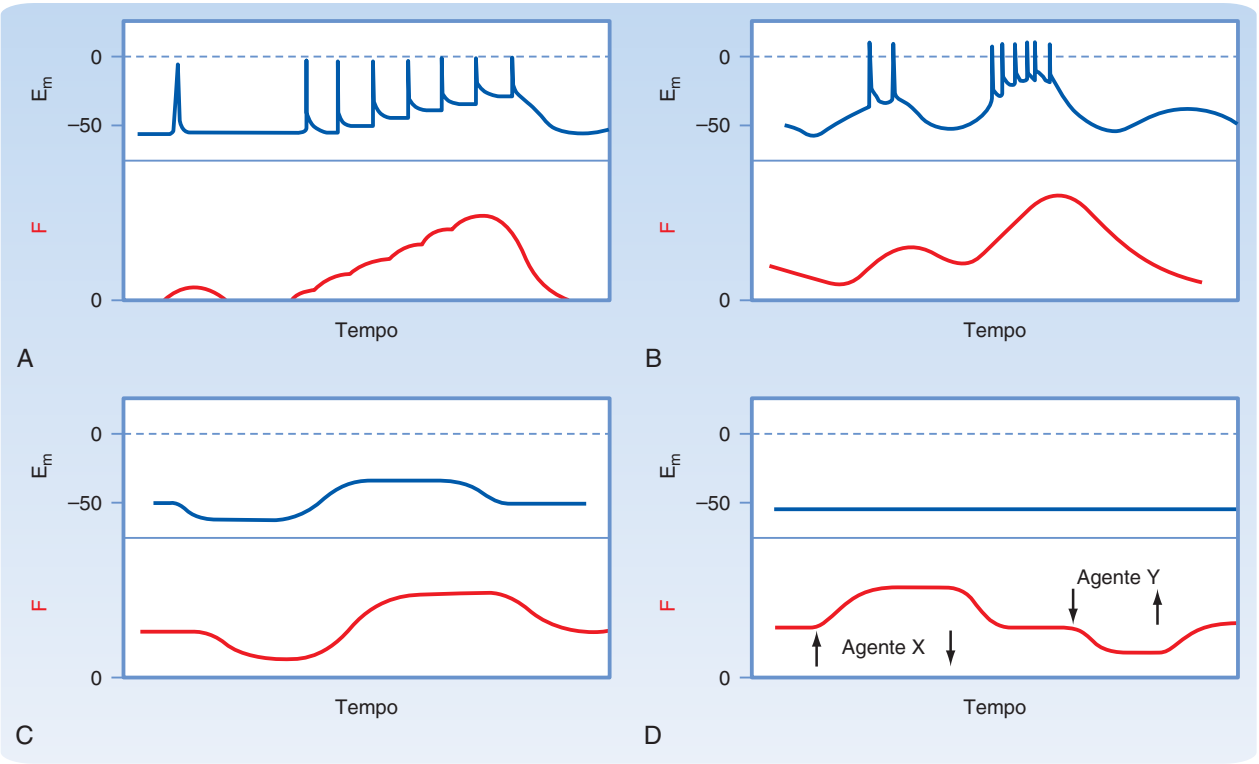
Nas células musculares lisas, o citoesqueleto funciona com um ponto de aderência para os filamentos finos e permite a transmissão de força para as extremidades da célula. Ao contrário do músculo esquelético, o aparato contrátil do músculo liso não está organizado em miofibrilas e as linhas Z não estão presentes. Os equivalentes funcionais das linhas Z, nas células musculares lisas, são os corpos densos elipsoides, no mioplasma, e as áreas densas que formam faixas ao longo do sarcolema (Figs. 14-3 a 14-5). Essas estruturas funcionam como pontos de aderência para os filamentos finos e contêm α-actinina, proteína encontrada, também, nas linhas Z do músculo estriado. Os filamentos intermediá-

rios, com diâmetros entre os dos filamentos finos (7 nm) e dos filamentos grossos (15 nm), são proeminentes no músculo liso. Esses filamentos ligam os corpos densos e as áreas densas em uma rede do citoesqueleto (Fig. 14-4). Os filamentos intermediários são constituídos por polímeros proteicos de **desmina** ou de **vimentina.**

CONTROLE DA ATIVIDADE DO MÚSCULO LISO

A atividade contrátil do músculo liso pode ser controlada por numerosos fatores, incluindo os hormônios, os nervos autônomos, a atividade do marcapasso e a utilização de muitos fármacos. Como no músculo esquelético ou cardíaco, a contração do músculo liso depende do Ca^{++} e os agentes já listados provocam-na por meio do aumento da $[Ca^{++}]$ intracelular. Entretanto, ao contrário dos músculos esquelético e cardíaco, os potenciais de ação, no músculo liso, são extremamente variáveis e, nem sempre, necessários para iniciar a contração. Além disso, vários agentes podem aumentar a $[Ca^{++}]$ intracelular e, assim, contrair o músculo liso sem alteração do potencial de membrana. A Figura 14-6 mostra vários tipos de potencial de ação no músculo liso e as alterações correspondentes na força. No músculo liso, o potencial de ação pode associar-se à resposta lenta do tipo abalo e as forças desses abalos podem-se somar durante períodos de potenciais de ação repetitivos (*i. e.*, similarmente ao tétano, no músculo esquelético). Esse padrão de atividade é característico do músculo liso unitário, em várias vísceras.

As oscilações periódicas no potencial de membrana podem ocorrer como resultado de mudanças na atividade da Na^+,K^+-ATPase, no sarcolema. Essas oscilações do potencial de membrana podem produzir múltiplos potenciais de ação na célula. Alternativamente, a atividade contrátil do músculo liso pode não estar associada à geração de potenciais de ação ou, mesmo, à alteração do potencial de membrana. Em muitos músculos lisos, o potencial da membrana em repouso é despolarizado o suficiente (–60 a –40 mV), para que pequeno decréscimo no potencial de membrana possa inibir, significativamente, o influxo de Ca^{++}, pelos canais de Ca^{++} voltagem-dependentes, no sarcolema. Reduzindo-se o influxo de Ca^{++}, a força desenvolvida pelo músculo liso diminui. Essa resposta graduada a pequenas alterações no potencial de repouso da membrana é comum em músculos lisos multiunitários, que mantêm tensão constante (p. ex., músculo liso vascular).



● **Figura 14-6.** Relações entre potencial de membrana (E_m) e geração de força (F) em diferentes tipos de músculo liso. **A,** Potenciais de ação podem ser gerados e levam à contração ou a respostas mecânicas somadas maiores. Os potenciais de ação são característicos dos músculos lisos unitários (muitas vísceras). As junções comunicantes permitem a propagação dos potenciais de ação por todo o tecido. **B,** Atividade rítmica produzida por ondas lentas que disparam os potenciais de ação. As contrações associam-se em geral, a surtos dos potenciais de ação. As lentas oscilações no potencial de membrana costumam refletir a atividade de bombas eletrogênicas na membrana celular. **C,** A atividade contrátil tônica pode relacionar-se com o valor do potencial de membrana, na ausência de potenciais de ação. As alterações graduais no E_m são comuns em músculos lisos multiunitários (p. ex., vasculares), em que os potenciais de ação não são gerados e propagados de célula a célula. **D,** Acoplamento farmacomecânico; alterações na força produzidas pela adição ou remoção *(setas)* de fármacos ou hormônios que não exercem efeito significativo no potencial de membrana.

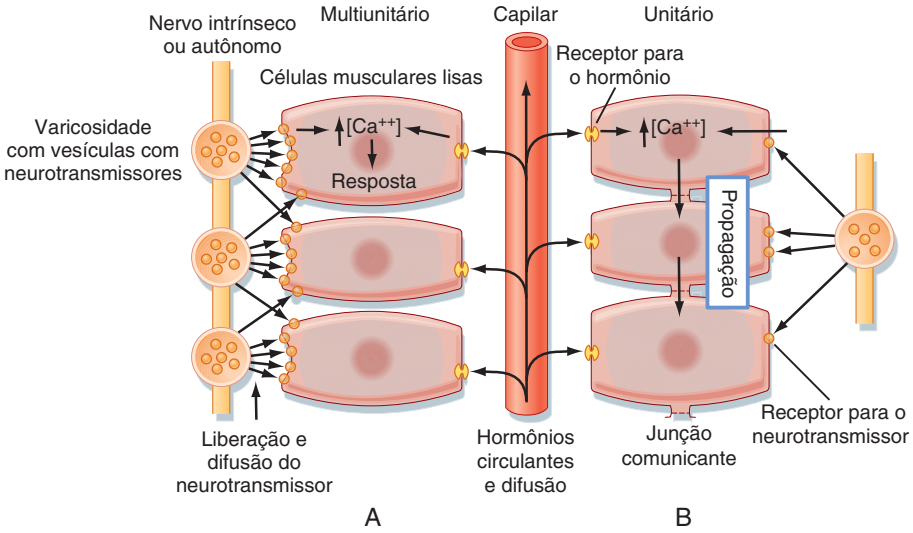
A contração do músculo liso em resposta a agente que não produz alteração no potencial de membrana é denominada **acoplamento farmacomecânico** e reflete, caracteristicamente, a capacidade de o agente aumentar o nível do segundo mensageiro intracelular, o IP_3. Outros agentes levam à redução da tensão, sem, alterar, também o potencial de membrana. Esses agentes aumentam os níveis dos segundos mensageiros intracelulares GMPc ou AMPc. Os mecanismos moleculares pelos quais IP_3, GMPc, AMPc e Ca^{++} alteram a força contrátil do músculo liso, serão apresentados adiante.

A fosforilação da cadeia leve da miosina é necessária para a interação miosina-actina e, embora a fosforilação dependente de Ca^{++} desempenhe função essencial nesse processo, o nível de fosforilação da miosina (e, portanto, o grau de contração) depende de atividades relativas, à **cinase de cadeia leve da miosina** (**CCLM,** que promove a fosforilação) e à **miosina fosfatase** (**MP,** que promove a desfosforilação). Vários hormônios/agonistas aumentam o nível de fosforilação da cadeia leve da miosina, por ativação simultânea da CCLM por meio de cascata de sinalização que envolve a proteína G monomérica **RhoA,** e seu efetor **Rho cinase (ROK).** Além disso, a hiperatividade dessa cascata de sinalização RhoA/ROK tem sido implicada em diversas condições patológicas como a hipertensão e o vasospasmo (discutidos adiante).

INERVAÇÃO DO MÚSCULO LISO

A regulação neural da contração do músculo liso depende do tipo de inervação e dos neurotransmissores liberados, da proximidade para os nervos às células musculares e do tipo de distribuição dos receptores para os neurotransmissores nas membranas da célula muscular (Fig. 14-7). Em geral, o músculo liso é inervado pelo sistema nervoso autônomo. Nas artérias, é inervado, principalmente, por fibras simpáticas, enquanto, em outros tecidos, pode ter inervação simpática e parassimpática. No trato gastrointestinal, o músculo liso é inervado por plexos nervosos que formam o sistema nervoso entérico. As células musculares lisas de determinados órgãos, como o útero, não possuem inervação.

No músculo liso, as junções e a transmissão neuromusculares são comparáveis, funcionalmente, às do músculo esquelético, mas têm estruturas menos complexas. Os nervos autônomos que suprem o músculo liso apresentam série de áreas dilatadas ou varicosidades, espaçadas a intervalos ao longo do axônio. Essas varicosidades contêm vesículas para o neurotransmissor (Fig. 14-7). A membrana pós-sináptica do músculo liso exibe pouca especialização, quando comparada à do músculo esquelético (Capítulo 6). A fenda sináptica tem, caracteristicamente, cerca de 80 a 120 nm de largura, mas pode ser tão estreita quanto 6 a 20 nm ou mesmo mais larga que 120 nm. Nas sinapses, onde é encontrada grande fenda sináptica, a liberação do neurotransmissor pode atingir várias células musculares lisas. Existe grande número de neurotransmissores que influenciam a atividade do músculo liso. Lista parcial é mostrada na Tabela 14-1.



● **Figura 14-7.** Sistemas de controle do músculo liso. A contração (ou inibição da contração) dos músculos lisos pode iniciar-se pela (1) atividade intrínseca das células marcapasso, pelos (2) transmissores liberados neuralmente ou por (3) hormônios ou moléculas sinalizadoras gerados localmente. A combinação de um neurotransmissor, hormônio ou fármaco com receptores específicos ativa a contração pela elevação de Ca^{++} na célula. A resposta das células depende da concentração dos transmissores ou dos hormônios, na membrana celular, e da natureza dos receptores presentes. As concentrações de hormônios dependem da distância de difusão, liberação, recaptação e catabolismo. Consequentemente, as células que não têm contatos neuromusculares próximos mostrarão respostas limitadas aos estímulos neurais, a menos que estejam ligadas eletricamente, de modo que a despolarização seja transmitida de uma célula a outra. **A,** Os músculos multiunitários assemelham-se aos músculos estriados, por não disporem de acoplamento elétrico e, portanto, a regulação neural é importante. **B,** Os músculos lisos unitários são como o músculo cardíaco, no qual a atividade elétrica propaga-se por todo o tecido. A maioria dos músculos lisos situa-se, provavelmente, entre os dois extremos do espectro unitário-multiunitário.

● Tabela 14-1. Modulação da Atividade do Músculo Liso pelos Neurotransmissores, Hormônios e Fatores Locais

Agonista	Resposta	Receptor	Segundo Mensageiro
Norepinefrina e epinefrina da estimulação simpática	Contração* (predominante) Relaxamento†	α_1-AR β_2-AR	IP_3 AMPc
Acetilcolina da estimulação parassimpática	Contração‡ (direta) Relaxamento‡ (indireta)	Receptor muscarínico na SML Receptor muscarínico na CE	
Angiotensina II	Contração§	Receptor AT-II	IP_3
Vasopressina	Contração§	Receptor de vasopressina	IP_3
Endotelina	Contração§	Receptor de endotelina	IP_3
Adenosina	Relaxamento[Q%]	Receptor de adenosina	AMPc

*O efeito predominante da estimulação simpática é a contração do músculo liso, decorrente da grande quantidade de α_1-AR, relacionado com o β_2-AR no músculo liso.
†A ativação de β_2-AR no músculo liso estimula o grau de contração deste, durante estimulação simpática. Os agonistas terapêuticos de β_2-AR são importantes para o relaxamento do músculo liso dos brônquios, durante ataques de asma.
‡Os músculos lisos vasculares são pobremente inervados pelo sistema parassimpático. Entretanto, durante a estimulação vagal, a acetilcolina (ACh) pode tornar-se elevada na circulação coronariana, resultando em relaxamento coronariano (mediado pela ligação da ACh às células endoteliais). Observe que esse efeito é indireto, porque a ligação da ACh às células endoteliais leva à liberação, pelas células endoteliais, de óxido nítrico, relaxante do músculo liso. Em regiões de circulação coronariana, com endotélio lesado, a ligação da ACh às células musculares lisas coronárias, poderia promover a contração (vasospasmo; efeito direto).
§Diversos hormônios podem elevar o IP_3 no músculo liso, resultando em sua contração. Esses hormônios incluem angiotensina II, vasopressina e endotelina, em conjunto com os neurotransmissores norepinefrina e acetilcolina. Entretanto, como verificado anteriormente, cada hormônio ou neurotransmissor liga-se a tipo específico de receptor.
[Q%]Durante os períodos de intensa atividade muscular, a adenosina pode ser liberada do músculo em trabalho, difundir-se para a vascularização adjacente e promover vasodilatação. Portanto, atua com o fator local que aumenta o fluxo sanguíneo para uma região específica (*i. e.*, o músculo em trabalho).
AR, receptor adrenérgico; CE, célula endotelial; IP_3, trifosfato 1,4,5 de inositol; SML, célula muscular lisa.

NA CLÍNICA

O sistema nervoso entérico controla muitos aspectos da função gastrointestinal, incluindo a motilidade. Algumas crianças nascem sem nervos entéricos na porção distal do cólon. Essa ausência é causada por genes mutantes que não produzem os sinais necessários para que os nervos embrionários migrem para o cólon. Nessas crianças, não ocorre motilidade normal do cólon, o que resulta em graves constipações. Essa condição é denominada **doença de Hirschsprung.** Pode ser corrigida por remoção cirúrgica da porção do cólon que não contém os nervos entéricos.

REGULAÇÃO DA CONTRAÇÃO

A contração do músculo liso requer a fosforilação da cadeia leve da miosina. Em geral, essa fosforilação ocorre em resposta ao aumento da [Ca^{++}] intracelular, após potencial de ação ou em presença de hormônio/agonista. Como descrito na Figura 14-8, a elevação da [Ca^{++}] intracelular, no músculo liso, resulta na ligação de quatro íons de Ca^{++} à proteína calmodulina e, então, o complexo Ca^{++}-calmodulina ativa a CCLM, que fosforila a cadeia leve regulatória da miosina. Essa etapa da fosforilação é fundamental para a interação da miosina do músculo liso com a actina. Além dessa etapa de fosforilação, no músculo liso, uma molécula de ATP também é necessária para energizar a ponte cruzada de miosina, e obter o desenvolvimento da força.

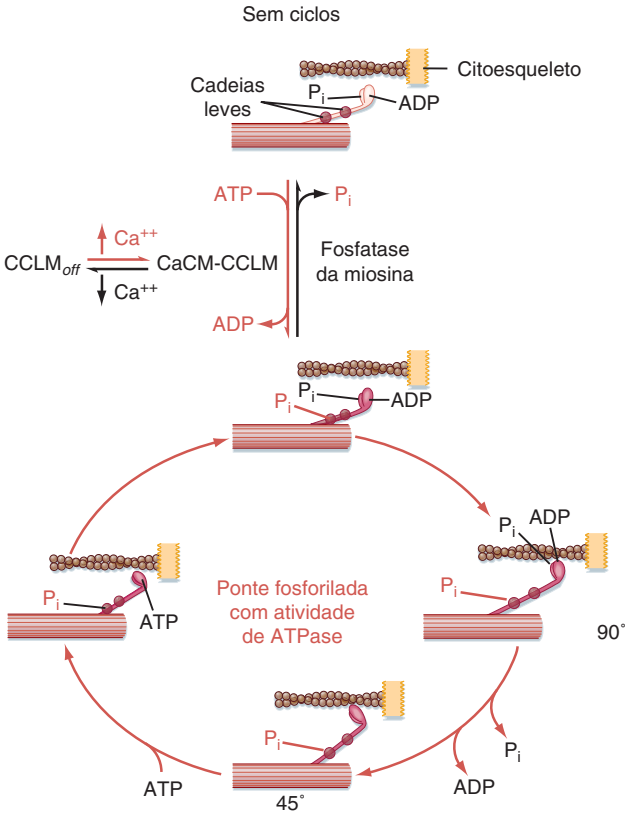
A contração do músculo liso é, portanto, "regulada pelo filamento grosso", o que contrasta com a "regulação pelo filamento fino" na contração do músculo estriado, na qual a ligação do Ca^{++} à troponina expõe os sítios de ligação da miosina, no filamento fino de actina. A regulação do filamento grosso é atribuída à expressão de isoforma distinta da miosina do músculo liso.

No músculo liso, o ciclo das pontes cruzadas da miosina é semelhante ao do músculo estriado, em que, após a ligação ao filamento de actina, a ponte cruzada passa por ação de catraca, na qual o filamento fino é puxado em direção ao centro do filamento grosso e é gerada a força. O ADP e P_i são, nesse momento, liberados da cabeça da miosina, permitindo, assim, a ligação do ATP. O ATP diminui a afinidade da miosina pela actina, possibilitando-a se soltar da actina. A energia do ATP recém-ligado é utilizada, então, para produzir a alteração conformacional na cabeça da miosina (*i. e.*, reerguendo a cabeça), de modo que a ponte cruzada esteja pronta para outro ciclo de contração. O ciclo das pontes cruzadas continua enquanto a ponte cruzada de miosina permanecer fosforilada. Observe que, embora as etapas básicas do ciclo das pontes cruzadas pareçam ser similares para os músculos estriado e liso, a cinética desse ciclo é muito mais lenta no músculo liso.

O ciclo das pontes cruzadas continua, com a hidrólise de uma molécula de ATP, por ciclo, até que a [Ca^{++}] mioplasmática diminua. Com a redução da [Ca^{++}], a CCLM torna-se inativa e as pontes cruzadas são desfosforiladas pela MP (Fig. 14-8).

Como indicado na Figura 14-4, os filamentos finos do músculo liso estão presos aos corpos densos e os filamentos grossos de miosina parecem situar-se entre dois corpos densos, sobrepondo-se à parte dos filamentos finos, muito semelhantes aos filamentos grossos e finos no sarcômero do músculo estriado. Considera-se que a disposição bipolar das moléculas de miosina nos filamentos grossos permite às pontes cruzadas de miosina puxar os filamentos de actina em direção ao centro do filamento grosso, contraindo, então, o músculo liso e, portanto, desenvolvendo a força.

Do ponto de vista estrutural, a miosina do músculo liso é similar à do músculo estriado porque ambas contêm um par de cadeias pesadas e dois pares de cadeias



● **Figura 14-8.** Regulação das interações da miosina do músculo liso com a actina, por meio da fosforilação estimulada pelo Ca^{++}. No estado relaxado, as pontes cruzadas estão presentes como complexo miosina-ADP-P_i de alta energia, na presença de ATP. A ligação da actina depende da fosforilação da ponte cruzada por uma cinase de cadeia leve da miosina dependente de Ca^{++}-calmodulina (CCLM). Ciclo das pontes cruzadas fosforiladas até serem desfosforiladas pela miosina fosfatase. Observe que a fosforilação da ponte cruzada, em sítio específico na cadeia leve regulatória de miosina, requer quantidade de ATP superior à usada em cada ciclo de interação com actina.

leves. Apesar dessa semelhança, elas representam produtos de genes diferentes e, portanto, apresentam diferentes sequências de aminoácidos. Como observado, a miosina do músculo liso, ao contrário da miosina do músculo esquelético, é incapaz de interagir com o filamento fino de actina, a menos que a cadeia leve regulatória da miosina esteja fosforilada. Além disso, o filamento fino, no músculo liso, não tem troponina que desempenha função essencial na regulação do filamento fino, na contração do músculo estriado (Capítulo 12).

Embora a $[Ca^{++}]$ intracelular seja necessária para a contração do músculo liso, a sensibilidade da contração ao Ca^{++} é variável. Vários hormônios/agonistas, por exemplo, aumentam a força de contração em determinada $[Ca^{++}]$ intracelular submáxima, resultando, assim, em **"sensibilização ao Ca^{++}".** O mecanismo básico que contribui para a sensibilização ao Ca^{++} envolve a inibição da MP e o aumento efetivo da fosforilação total da cadeia leve da miosina (e, portanto, na força) em uma determinada $[Ca^{++}]$ submáxima.

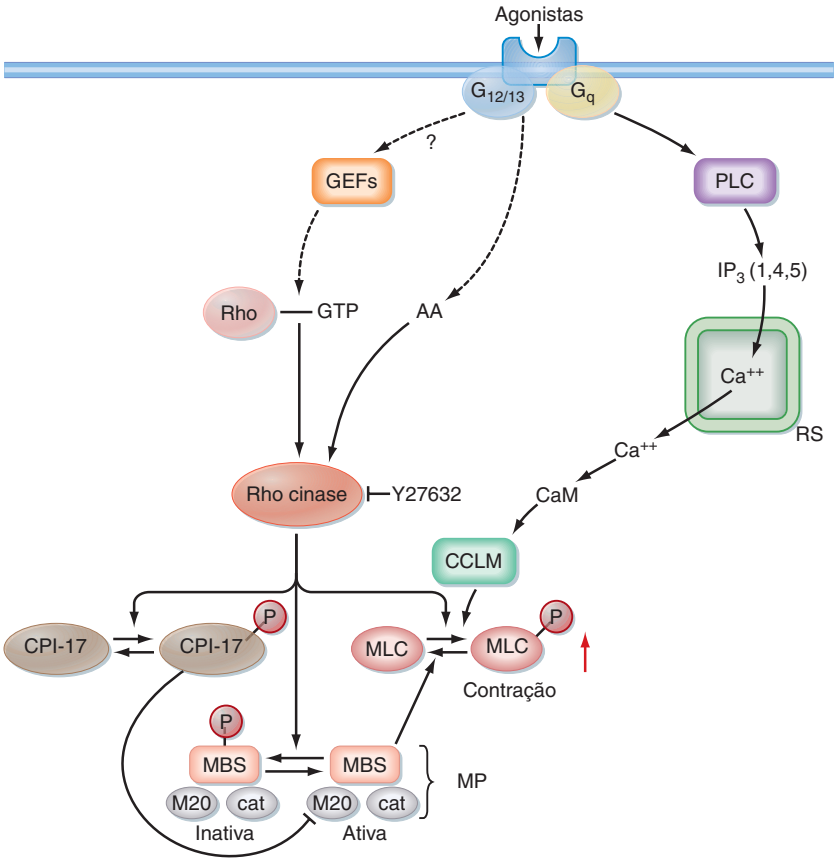
NO NÍVEL CELULAR

A inibição da MP fundamenta o fenômeno de sensibilização ao Ca^{++}, que ocorre em resposta à ativação da cascata de sinalização RhoA da proteína G monomérica (Fig. 14-9). A RhoA ativa a RhoA cinase (ROK), que, por sua vez, inibe a MP por mecanismos direto e indireto. A inibição direta da MP pela ROK ativada envolve a fosforilação da ROK da subunidade da MP de ligação à miosina (MBS). A inibição indireta da MP pela ROK ativada abrange a fosforilação do **CPI-17,** proteína endógena de 17 kDa, que, então, inibe a MP. Os hormônios/agonistas, como as catecolaminas (atuando nos receptores α_1-adrenérgicos), a vasopressina, a endotelina, a angiotensina e os agonistas muscarínicos, aumentam a sensibilidade da contração do músculo liso ao Ca^{++}, por meio da sinalização RhoA/ROK. A ROK também pode ser ativada pelo ácido araquidônico e inibida pelo Y-27632, inibidor altamente específico (Fig. 14-9). Embora não mostrado na Figura 14-9, a RhoA inativa localiza-se geralmente, no citosol, ligada ao GDP e à proteína inibidora **(inibidor de dissociação Rho-GDP [GDI]).** A ligação do agonista a vários receptores G-acoplados pode ativar a RhoA pela estimulação do **fator de troca do nucleotídeo guanina (GEF),** para produzir RhoA-GTP, que se localiza no sarcolema e ativa a ROK.

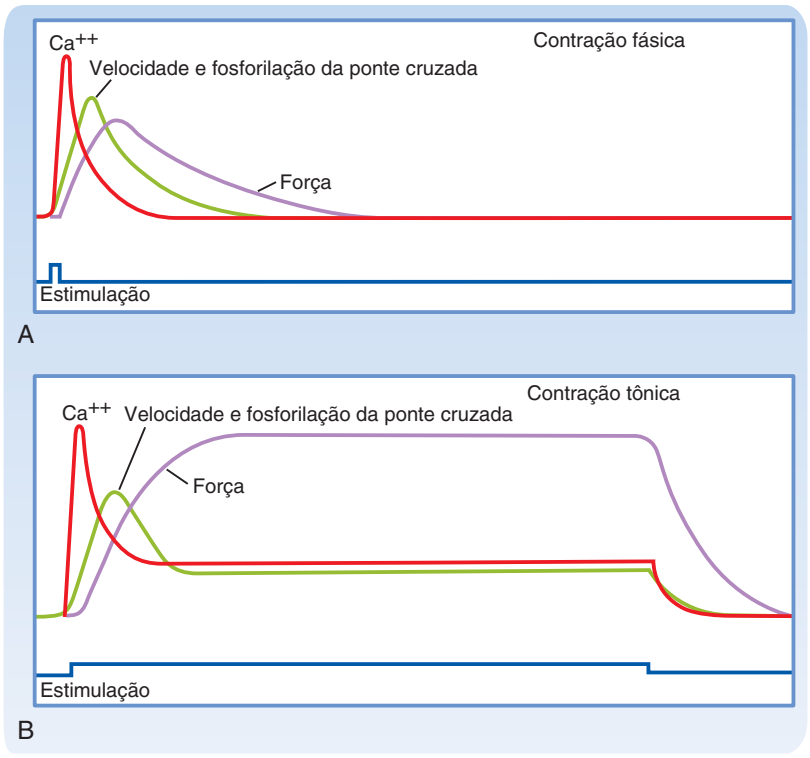
A hiperatividade da cascata de sinalização RhoA/ROK tem sido implicada em várias condições patológicas, como a hipertensão e o vasospasmo. A hiperatividade da RhoA/ROK no músculo liso vascular de animais hipertensos manifesta-se, por exemplo, pelo aumento dos níveis de RhoA ativada, pela hiperregulação da ROK, pela maior sensibilização da contração ao Ca^{++} induzida pelo agonista e por redução significativa da pressão sanguínea pelos inibidores da ROK, quando comparada à dos grupos-controle normotensos. Tendência semelhante foi observada em humanos, nos quais os inibidores da ROK diminuíram a resistência vascular do antebraço em pacientes hipertensos, em maior grau, com relação aos grupos-controle normotensos. Os inibidores da ROK têm revertido ou impedido os vasospasmos cerebrais e vasospasmos coronários induzidos experimentalmente, bem como a regulação para cima associada da RhoA/ROK, e aumentado a fosforilação da cadeia leve da miosina. A hiperatividade da RhoA/ROK tem sido implicada, também, na asma brônquica, na disfunção erétil e no parto prematuro, conforme evidenciado pelos efeitos dos inibidores da ROK. Além disso, esses inibidores têm diminuído a proliferação do músculo liso vascular e reduzido a reestenose, após angioplastia por balão, em artéria carótida de ratos.

Contração Fásica *Versus* Contração Tônica

Durante a contração fásica, a $[Ca^{++}]$ mioplasmática, a fosforilação das pontes cruzadas e a força atingem o pico e, em seguida, retornam a níveis basais (Fig. 14-10). Ao contrário, durante a contração tônica, a $[Ca^{++}]$ mio-



● Figura 14-9. Sinalização RhoA/ROK no músculo liso. Diversos agonistas de receptores G-ligados estimulam, simultaneamente, a produção de IP_3 e ativam a sinalização RhoA/ROK. O IP_3 é produzido pela hidrólise do PIP2, mediada pela fosfolipase C (PLC). O IP_3 aumenta a [Ca^{++}] intracelular, pela abertura dos canais de Ca^{++} IP_3-dependentes no RS, resultando, assim, na ativação da cinase de cadeia leve da miosina (CCLM), dependente de Ca^{++}-calmodulina e na fosforilação subsequente da cadeia leve regulatória de miosina e promoção da interação actina-miosina (contração). A RhoA ativada (descrita como Rho-GTP), estimula a Rho cinase (ROK), que inibe a miosina fosfatase (MP) pela fosforilação da subunidade da MP de ligação à miosina (MBS). A ROK inibe também, indiretamente, a MP pela fosforilação/ativação da CPI-17, inibidor da MP de 17 kDa. O efeito da fosforilação da ROK é a redução da atividade da MP, que leva a decréscimo do nível de fosforilação da cadeia leve da miosina e, assim, à força maior de contração, em determinada [Ca^{++}] intracelular (*i. e.*, aumento da sensibilidade da contração ao Ca^{++}).



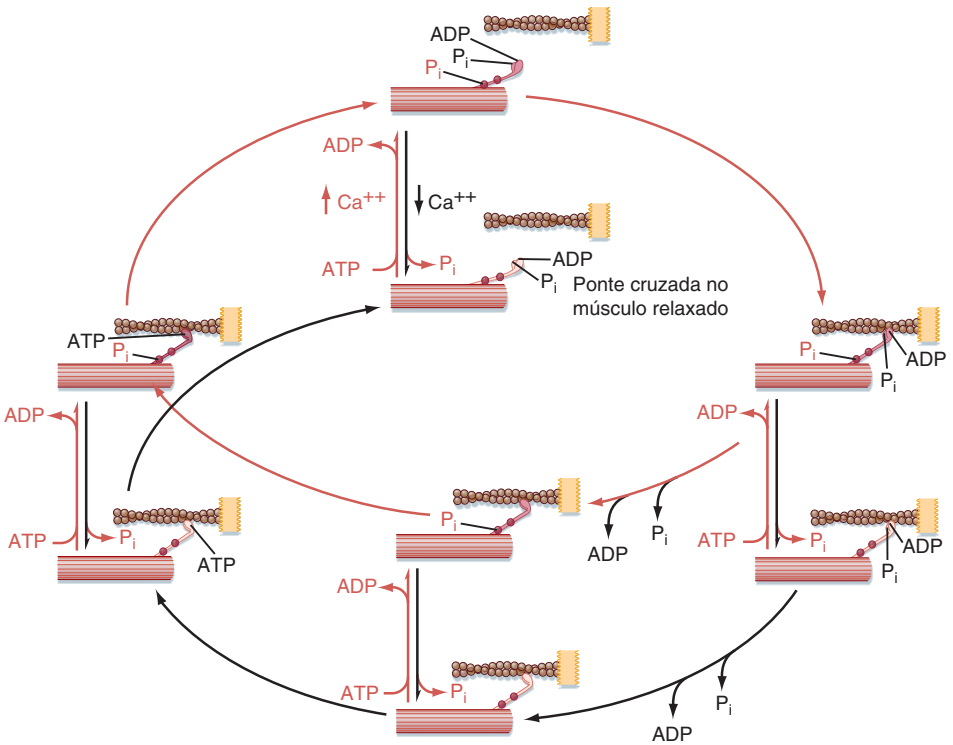
● Figura 14-10. Curso temporal dos eventos na ativação das pontes cruzadas e da contração, no músculo liso. **A,** Curto período de estimulação associa-se à mobilização de Ca^{++}, seguida pela fosforilação da ponte cruzada e ciclagem para produzir contração fásica, breve tipo abalo. **B,** Em contração tônica contínua, produzida por estimulação prolongada, o Ca^{++} e os níveis de fosforilação declinam a partir do pico inicial. A força é mantida durante as contrações tônicas em [Ca^{++}] reduzida (e, portanto, nível baixo de fosforilação da cadeia leve da miosina), com frequências mais baixas de ciclagem das pontes cruzadas, que se manifestam por menores velocidades de encurtamento e baixo consumo de ATP.

plasmática e a fosforilação das pontes cruzadas declinam após rápida elevação inicial, mas não retornam a níveis basais. Durante essa última fase, a força aumenta lentamente, sendo mantida em nível alto (Fig. 14-10). Preserva-se essa força contínua com apenas 20% a 30% das pontes cruzadas fosforiladas e, assim, reduz-se a utilização de ATP. O termo **"estado de trava"** refere-se a essa condição de contração tônica, durante a qual a força é mantida com baixo gasto de energia.

Atribui-se ao estado de trava refletir a desfosforilação da cadeia leve da miosina (Fig. 14-11). Quando a cadeia leve da miosina é fosforilada, as pontes cruzadas reciclam-se enquanto a [Ca^{++}] mioplasmática está elevada. Entretanto, se uma ponte cruzada engatada é desfosforilada pela MP, a frequência de reciclagem da ponte cruzada diminui, porque o desengate das pontes cruzadas é mais lento e a cadeia leve da miosina deve ser refosforilada, antes que se inicie outro ciclo. Quando a [Ca^{++}] mioplasmática está elevada, a maioria das pontes cruzadas estará fosforilada (*i. e.*, a proporção entre a atividade da CCLM e da MP é alta) e as velocidades de encurtamento ou as velocidades de desenvolvimento da força serão relativamente altas. Quando a [Ca^{++}] mioplasmática diminui, durante as contrações tônicas, aumenta-se a probabilidade de uma ponte cruzada ser desfosforilada e de passar mais tempo em conformação travada, que gera mais força. Entretanto, a fosforilação reduzida das cadeias leves de miosina, dependente de Ca^{++}, é essencial para a contração. O músculo relaxará se a [Ca^{++}] apresentar redução infe-

NA CLÍNICA

A contração inapropriada do músculo liso associa-se a muitas situações patológicas. Um exemplo é o vasospasmo contínuo da artéria cerebral, que se desenvolve várias horas após hemorragia subaracnoide. Acredita-se que radicais livres, gerados como resultado da hemorragia, elevem a [Ca^{++}] mioplasmática nas células musculares lisas arteriais circundantes. A elevação da [Ca^{++}] mioplasmática ativa a CCLM, o que leva à fosforilação das pontes cruzadas e à contração. A vasoconstrição priva outras áreas cerebrais de oxigênio e pode levar à lesão permanente ou à morte dos neurônios adjacentes. Durante alguns dias, a artéria cerebral permanece sensível aos agentes vasoativos, e o tratamento com vasodilatadores pode restaurar o fluxo. Observa-se aumento da atividade da ROK e da fosforilação da MP durante o vasospasmo cerebral. A administração de inibidores da ROK promove o relaxamento do vasospasmo e diminui o nível de fosforilação da cadeia leve da miosina. As células musculares lisas deixam de responder aos vasodilatadores e, após vários dias, perdem proteínas contráteis e secretam colágeno extracelular. A luz da artéria permanece contraída, como resultado de alterações estruturais e mecânicas, que não envolvem a contração ativa.



● **Figura 14-11.** A regulação covalente permite oito estados de pontes cruzadas no músculo liso. A fosforilação pela CCLM *(setas verticais vermelhas)* é fundamental para a ligação da ponte cruzada. As pontes cruzadas fosforiladas realizam ciclos comparativamente mais rápidos. A desfosforilação da ponte cruzada durante o ciclo, por uma MP constitutivamente ativa *(setas verticais pretas)*, reduz as velocidades de ciclagem e produz o estado de tranca. O cálcio regula a ciclagem das pontes cruzadas, por determinar o grau de fosforilação. Observe que o ATP é necessário para ambas, regulação *(setas verticais)* e ciclagem *(setas curvas)*.

rior à que é requerida para a ligação à calmodulina e ativação da CCLM (cerca de 0,1 μM).

Energia e Metabolismo

Como já observado, o consumo de ATP reduz-se durante o estado de trava. Nessa condição, o músculo liso usa 300 vezes menos ATP do que o músculo esquelético necessitaria para gerar a mesma força. O músculo liso, como o esquelético, necessita de ATP para o transporte de íons com a finalidade de manter o potencial de repouso da membrana, para sequestrar o Ca^{++} no RS e retirá-lo da célula. Todas essas necessidades metabólicas são prontamente atendidas pela fosforilação oxidativa. Não ocorre fadiga do músculo liso, a menos que a célula esteja privada de oxigênio. Entretanto, a glicólise aeróbica, com produção de ácido lático, sustenta as bombas de íons da membrana, mesmo quando há grande quantidade de oxigênio.

REGULAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DO CÁLCIO MIOPLASMÁTICO

Os mecanismos que ligam a ativação à contração, no músculo liso, envolvem duas fontes de Ca^{++}: uma associada ao sarcolema, e a outra, ao RS. O sarcolema regula o influxo e o efluxo do reservatório de Ca^{++} extracelular. As membranas do RS determinam o movimento do Ca^{++} entre o mioplasma e o reservatório do RS. A contração do músculo esquelético não requer Ca^{++} extracelular (Capítulo 12). Ao contrário, o Ca^{++} extracelular é importante para a contração do músculo liso. Portanto, a regulação da $[Ca^{++}]$ mioplasmática envolve, não apenas, o RS, mas, também, o sarcolema (Fig. 14-12). Vários fatores podem alterar a $[Ca^{++}]$ mioplasmática do músculo liso. Isso difere do músculo esquelético, no qual a liberação do Ca^{++} pelo RS, induzida pelo potencial de ação, ativa completamente o aparato contrátil.

Retículo Sarcoplasmático

A função do RS do músculo liso, na regulação da $[Ca^{++}]$ mioplasmática, é comparável à do músculo esquelético. A estimulação da célula abre os canais de Ca^{++} do RS e, rapidamente, a $[Ca^{++}]$ mioplasmática eleva-se. Essa liberação não está ligada a sensores de voltagem, como no caso do músculo esquelético, mas à ligação do segundo mensageiro IP_3 aos receptores, no RS. O IP_3 é gerado por estímulo que atua nos receptores do sarcolema, acoplados, via proteína de ligação, ao nucleotídio guanina (proteína G), para ativar a fosfolipase C (PLC) (Capítulo 3). A PLC hidrolisa o fosfolipídio de membrana-bifosfato de fosfatidilinositol (PIP2), em IP_3 e diacilglicerol. O IP_3 difunde-se, então para o RS e abre o canal de Ca^{++} IP_3-dependente, resultando, assim, em liberação do Ca^{++} do RS para o mioplasma. Esse processo complexo pode permitir a liberação gradual de Ca^{++} do RS e capacitar, inclusive, muitos neurotransmissores e hormônios diferentes a produzir a contração do músculo liso. O cálcio é reacumulado pelo RS, pela da atividade da SERCA, embora, como indicado adiante, a remoção do Ca^{++} da célula muscular lisa contribua, também, para a redução da $[Ca^{++}]$ mioplasmática. O reabastecimento do RS com Ca^{++} não envolve, apenas o reacúmulo de Ca^{++} citosólico; no entanto, depende, também da $[Ca^{++}]$ extracelular. É dito que a dependên-

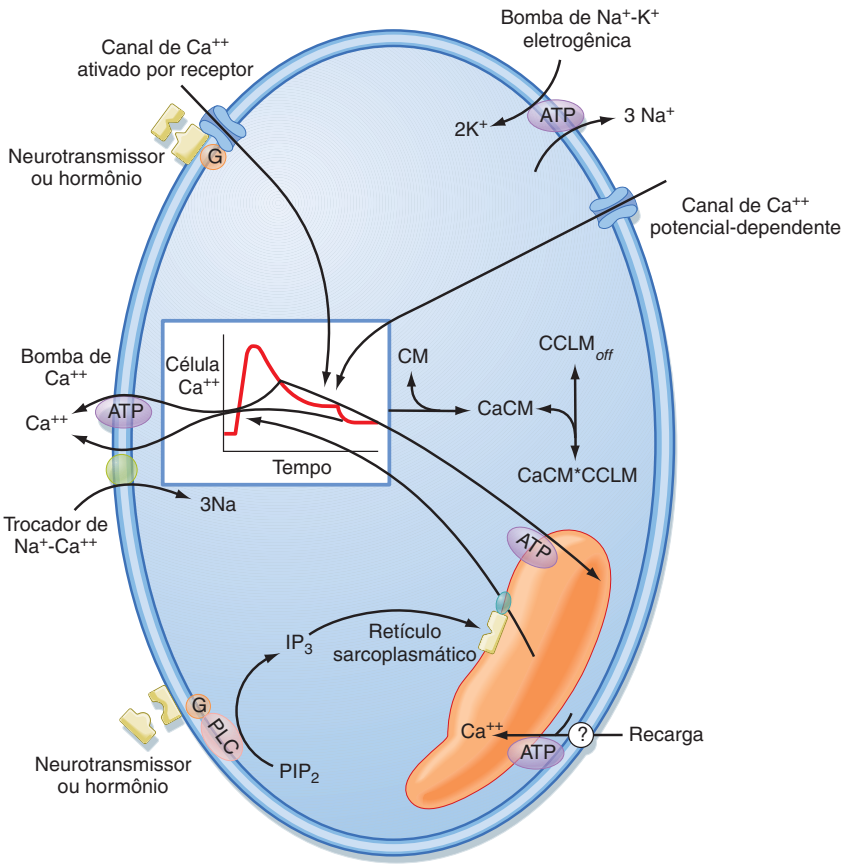


Figura 14-12. Principais mecanismos que determinam a $[Ca^{++}]$ mioplasmática no músculo liso. A liberação de cálcio, pelo RS, é evento inicial rápido na ativação, enquanto, o sarcolema e o RS participam na regulação subsequente da $[Ca^{++}]$ mioplasmática estímulo-dependente. O sarcolema integra vários impulsos excitatórios e inibitórios, para controlar a resposta celular. Os mecanismos reguladores de ordem superior podem alterar a atividade de várias bombas, trocadores ou enzimas (os *asteriscos* designam exemplos bem estabelecidos). ATP, processo requer a hidrólise do ADP; CM, calmodulina; G, proteínas de ligação ao nucleotídio guanina; IP_3, trifosfato 1,4,5 de inositol; CCLM, cinase de cadeia leve da miosina; PIP_2, bifosfato de fosfatidilinositol; PLC, fosfolipase C.

cia da [Ca^{++}] extracelular reflete a operação de canal de Ca^{++} **"operado por estoque",** presente no sarcolema, em locais próximos ao RS subjacente, denominado **"RS juncional".**

Diversos hormônios e neurotransmissores elevam a [Ca^{++}] mioplasmática pelo estímulo da produção de IP_3. Por exemplo, o músculo liso vascular é inervado por fibras simpáticas do sistema nervoso autônomo. Essas fibras usam norepinefrina como neurotransmissor, que, quando liberado, se liga a receptores α_1-adrenérgicos nas células musculares lisas vasculares e resulta em ativação da PLC dependente da proteína G. A ativação da PLC leva à produção de IP_3, que ativa o canal de Ca^{++} IP_3-dependente, no RS, elevando assim, a [Ca^{++}] mioplasmática e causando vasoconstrição. Outros agentes que promovem a vasoconstrição por ativação da cascata de IP_3 incluem a angiotensina II e a vasopressina. O desenvolvimento de fármacos que bloqueiam a produção de angiotensina II (p. ex., inibidores da enzima de conversão da angiotensina [ECA]) representa meio de promover a vasodilatação, que é importante para indivíduos com hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva. Como já mencionado, diversos agentes podem produzir a contração do músculo liso, sem, no entanto, alterar o potencial de membrana (*i. e.*, acoplamento farmacomecânico). A ativação da cascata do IP_3, induzida por agonista, representa exemplo de acoplamento farmacomecânico. Muitos dos hormônios/agonistas que ativam a PLC, por meio de receptores ligados à proteína G, promovem, também, o influxo de Ca^{++} pelo sarcolema e a ativação da Rhoa/ROK. O efeito é a elevação da [Ca^{++}] intracelular, que ativa a CCLM, concomitante ao aumento da atividade da ROK, que inibe a MP, ambos dos quais atuam complementarmente para promover a fosforilação final da cadeia leve da miosina.

Além do receptor para IP_3, o RS contém, inclusive, o canal de Ca^{++} dependente de Ca^{++}, chamado também de RYR, que pode ser ativado durante os períodos de influxo de Ca^{++}, através do sarcolema. Aberturas espontâneas do RYR, de curta duração, resultando em elevações localizadas do Ca^{++} mioplasmático, ocorrem em muitas células, incluindo o músculo liso. Quando observadas com corantes fluorescentes sensíveis ao Ca^{++}, essas elevações localizadas e espontâneas do Ca^{++} mioplasmático produzem rápidos *flashes* luminosos, denominados **"faíscas de Ca^{++}".** No músculo liso, o aumento do AMPc tem sido associado à maior frequência das faíscas de Ca^{++}, particularmente em situações nas quais o RS está em íntima proximidade do sarcolema (*i. e.*, RS juncional, talvez próximo às cavéolas). O aumento da frequência das faíscas, hiperpolariza o músculo liso vascular pela ativação, no sarcolema, de canal de K^+ Ca^{++}-dependente de alta condutância. Essa hiperpolarização, então, diminui globalmente a [Ca^{++}], levando ao relaxamento.

Sarcolema

O cálcio é retirado da célula muscular lisa pela atividade da Ca^{++}-ATPase do sarcolema e pelo antiportador $3Na^+$-$1Ca^{++}$ (*i. e.*, entram três íons de Na^+ na célula, para cada íon de Ca^{++} removido). A remoção de Ca^{++} da célula compete com o sequestro de Ca^{++} no RS pela SERCA, reduzindo, assim, o acúmulo de Ca^{++} no RS. Acredita-se que a redução do [Ca^{++}] no RS resulta na liberação, pelo RS, do **fator de influxo de cálcio (FIC),** que, então, ativa no sarcolema próximo ao RS juncional, o canal de Ca^{++} **"operado por estoque".** Esse canal permite ao RS reabastecer-se completamente com Ca^{++} do líquido extracelular. As identidades do FIC e do canal de Ca^{++} operado por estoque, ainda não são conhecidas. Todavia, está evidente que a contração contínua

NO NÍVEL CELULAR

As faíscas de cálcio foram observadas, também, no músculo liso, em presença do **fator de hiperpolarização dependente do endotélio (EDHF)** (Fig. 14-13). Especificamente, o EDHF parece ser um metabólito do ácido araquidônico (p. ex., **ácido epoxieicosatrienoico [EET]**), produzido pelas células endoteliais, em resposta a vários estímulos e, então, liberado para o músculo vascular subjacente. Vem-se mostrando que o EET ativa o **canal receptor transitório** (p. ex., **TRPV4**) no sarcolema do músculo liso, levando ao influxo de Ca^{++}, que abre os canais RYR no RS e resulta nas faíscas de Ca^{++}. Essas faíscas, por sua vez, ativam um canal de K^+ de alta condutância (BK_{Ca}), no sarcolema, tornando a célula muscular lisa hiperpolarizada. A hiperpolarização reduz o influxo de Ca^{++} basal, pelos canais de Ca^{++} voltagem-dependentes, no músculo liso, diminuindo, desse modo a [Ca^{++}] intracelular e, portanto relaxando o músculo liso, como descrito anteriormente.

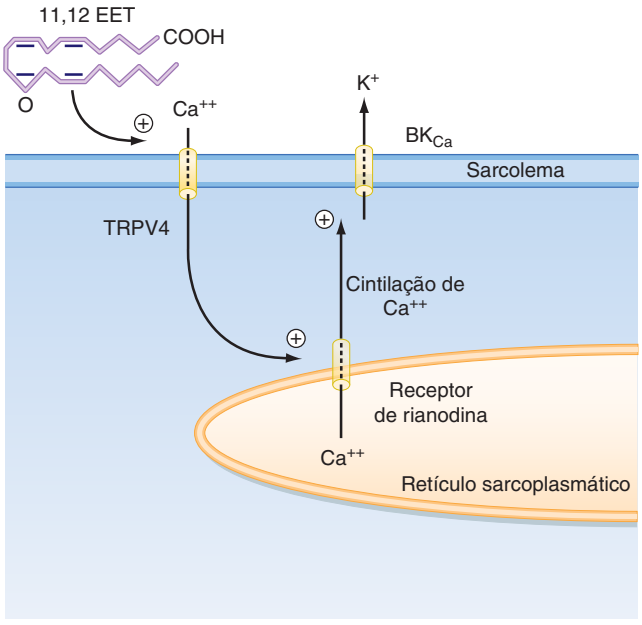


Figura 14-13. O metabólito do ácido araquidônico (11,12-ácido epoxieicosatrienoico [11,12-EET]), liberado pelas células endoteliais, pode abrir o canal receptor transitório TRPV4 no músculo liso, para permitir o influxo de Ca^{++}, que, por sua vez, inicia breves aberturas do receptor de rianodina do RS (partículas de Ca^{++}), localizado próximo ao sarcolema. A abertura dos canais de K^+, Ca^{++}-ativados, no sarcolema, pelas faíscas de cálcio, resulta em hiperpolarização do músculo liso e, portanto, em vasodilatação.

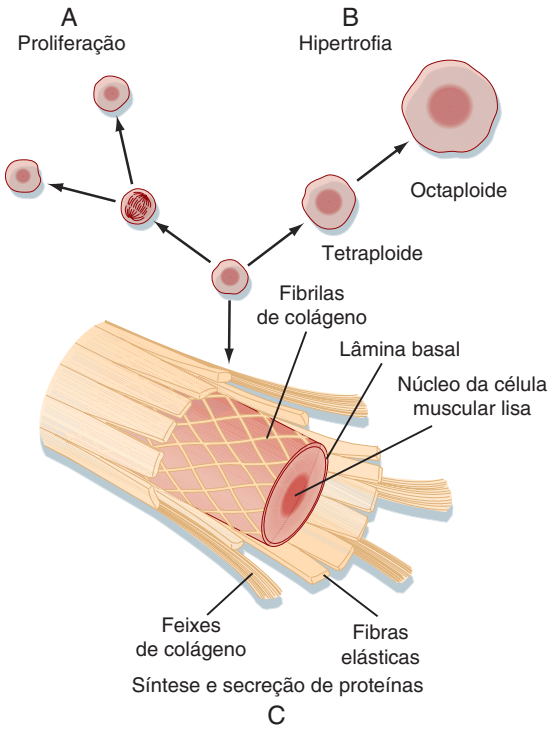
do músculo liso requer Ca^{++} extracelular. Foi proposto que o reabastecimento de Ca^{++} pode ocorrer no espaço confinado entra as cavéolas e o RS periférico, do músculo liso.

Além dos efeitos estimuladores dos vários agentes sobre os canais de Ca^{++} do sarcolema e na cascata do IP_3, existem vários fatores inibidores que diminuem a $[Ca^{++}]$ mioplasmática e, por isso, relaxam o músculo liso. Por exemplo, os fármacos bloqueadores do canal de Ca^{++}, da classe das diidropiridinas, diminuem o influxo de Ca^{++} pelos canais de Ca^{++} tipo L, voltagem-dependentes, do sarcolema e reduzem o tônus vasomotor. De maneira semelhante, os fármacos que abrem os canais de K^+ no sarcolema (p. ex., a hidralazina) promovem o relaxamento (p. ex., vasodilatação) hiperpolarizando o potencial de membrana, o que reduz o influxo de Ca^{++}, pelos canais de Ca^{++} voltagem-dependentes. De modo contrário, os agentes que diminuem a permeabilidade do sarcolema ao K^+ podem promover a vasoconstrição pela indução da despolarização da membrana, o que aumenta o influxo de Ca^{++}, por esses mesmos canais de Ca^{++} voltagem-dependentes. O músculo liso contém também canais de Ca^{++} ativados por receptor. A condutância desses canais liga-se à ocupação do receptor.

Muitos fármacos e hormônios relaxam o músculo liso, por aumentarem as concentrações celulares de AMPc ou de GMPc. O óxido nítrico (NO) é produzido pelos nervos e pelas células endoteliais vasculares e relaxa o músculo liso pelo aumento de GMPc. A acetilcolina, liberada pelas fibras parassimpáticas, causa vasodilatação em alguns leitos vasculares como resultado da estimulação da produção de NO pelas células endoteliais vasculares. O mecanismo ou mecanismos moleculares subjacentes do relaxamento do músculo liso vascular GMPc-dependente são complexos e podem envolver a ativação da fosfatase de cadeia leve da miosina, assim como a redução da $[Ca^{++}]$ intracelular, por meio da estimulação das bombas de Ca^{++} no sarcolema ou no RS, ou em ambos. De modo similar, a elevação de AMPc, no músculo liso vascular, pelo estímulo dos receptores β-adrenérgicos, ou a ativação dos receptores de adenosina promovem a vasodilatação por meio da fosforilação AMPc-dependente. Em particular, a fosforilação da CCLM AMPc-dependente tem sido proposta atenuar o aumento da atividade da CCLM Ca^{++}-dependente, reduzindo a capacidade de a CCLM fosforilar a cadeia leve regulatória da miosina, embora o relaxamento AMPc-dependente pareça envolver, também, a redução da $[Ca^{++}]$ intracelular. Por exemplo, tem-se mostrado que o AMPc aumenta a frequência das faíscas de Ca^{++} no músculo liso que, como descrito antes, hiperpolarizam o potencial de membrana pela ativação dos canais de K^+ Ca^{++}-dependentes, reduzindo, assim, o influxo de Ca^{++} pelos canais de Ca^{++} voltagem-dependentes. O relaxamento do músculo liso, pela elevação de AMPc tem fornecido aos asmáticos meio de reverter a constrição bronquiolar, com o uso de agonistas β_2-adrenérgicos. O efeito vasodilatador local da adenosina, produzida no músculo em atividade, durante períodos de exercícios intensos, é, também, atribuído, pelo menos em parte, aos níveis elevados de AMPc, no músculo liso vascular, secundários à estimulação dos receptores purinérgicos, induzida pela adenosina, no sarcolema desse músculo. A adenosina pode ainda, ativar um canal de K^+ do sarcolema, para induzir a hiperpolarização da membrana que, conforme já observado, reduz o influxo de Ca^{++} pelos canais de Ca^{++} voltagem-dependentes, causando vasodilatação. Portanto, a regulação do tônus do músculo liso pode estar sob a influência não apenas do sistema nervoso autônomo e dos hormônios circulantes, mas, também, das células endoteliais e musculares esqueléticas vizinhas, por meio de substâncias difusíveis, como o NO e a adenosina.

DESENVOLVIMENTO E HIPERTROFIA

Durante o desenvolvimento e o crescimento, há aumento do número de células musculares lisas (Fig. 14-14). A massa de tecido muscular liso também aumenta se o órgão é submetido à elevação contínua de trabalho mecânico. Esse aumento de massa é conhecido como **hipertrofia compensatória.** Um exemplo significativo ocorre com as células musculares lisas arteriais (*i. e.*, a túnica média das artérias), em pacientes hipertensos. O aumento da carga mecânica sobre as células musculares parece ser o fator comum que induz essa hipertrofia. A replicação dos cromossomos pode resultar em quantidade considerável de células musculares poliploides. Essas células contêm múltiplos conjuntos do número normal de cromossomos. Elas sintetizam mais proteínas contráteis, aumentando, assim, seu tamanho (Fig. 14-14).



● **Figura 14-14.** As células musculares lisas realizam muitas atividades. **A,** Retêm a capacidade de se dividir, durante o crescimento normal, ou em determinadas respostas patológicas, como a formação da placa aterosclerótica. **B,** Podem também hipertrofiar-se, em resposta ao aumento de carga. A replicação dos cromossomos, não acompanhada pela divisão celular, gera células com conteúdo maior de proteínas contráteis. **C,** Além disso, sintetizam e secretam os constituintes da matriz extracelular.

NA CLÍNICA

Embora o músculo liso esteja envolvido em ajustes fisiológicos ao exercício, as alterações prolongadas de carga mecânica que induzem adaptações celulares são, na maioria das vezes, o resultado de condição patológica (p. ex., hipertensão). Exemplo bastante comum em homens é a **hipertrofia da bexiga urinária,** causada por aumentos benignos ou cancerosos da glândula prostática, que obstrui a saída da bexiga. As manifestações clínicas são a dificuldade de urinar, a distensão da bexiga e o esvaziamento incompleto. Nessa situação, a capacidade do músculo liso da bexiga em se contrair e desenvolver estresse está diminuída. As razões para isso permanecem sem explicação, porém ocorre modulação fenotípica das células musculares lisas, com alteração da expressão das isoformas das proteínas contráteis e distorção da anatomia da parede da bexiga. As alterações neuromusculares também afetam a mobilização do Ca^{++} mioplasmático e a fosforilação das pontes cruzadas. Felizmente, a estrutura normal e a função são, em geral, restauradas, após a obstrução ser aliviada.

O miométrio, componente muscular liso do útero, passa por hipertrofia, quando o parto (nascimento) se aproxima. Os hormônios desempenham função importante nessa resposta. O músculo liso encontra-se quiescente durante a gestação, quando predomina o hormônio progesterona e poucas junções comunicantes, que unem eletricamente as células musculares lisas, estão presentes. A termo, sob a influência dominante do estrogênio, o miométrio passa por hipertrofia acentuada. Forma-se grande quantidade de junções comunicantes, logo antes do nascimento, de modo que estas convertem o miométrio em tecido unitário, para coordenar as contrações durante o parto.

FUNÇÕES SINTÉTICAS E SECRETORAS

O desenvolvimento e crescimento de tecidos que contêm músculo liso estão associados ao aumento da matriz de tecido conjuntivo. As células musculares lisas podem sintetizar e secretar materiais que formam essa matriz, incluindo o colágeno, a elastina e os proteoglicanos (Fig. 14-14). As capacidades sintéticas e secretoras são evidentes, quando as células musculares lisas são isoladas e colocadas em cultura de tecidos. As células perdem, rapidamente, os filamentos grossos de miosina e muito da rede de filamentos finos, ocorrendo expansão do retículo endoplasmático rugoso e do aparelho de Golgi. As células fenotipicamente alteradas multiplicam-se e depositam tecido conjuntivo. Esse processo é reversível e ocorre certo grau de rediferenciação, com formação de filamentos grossos, após cessar a replicação celular. Os determinantes do fenótipo da célula muscular lisa são, em grande parte, desconhecidos, mas hormônios e fatores de crescimento no sangue, bem como as cargas mecânicas sobre as células, estão implicados no controle da modulação fenotípica.

NA CLÍNICA

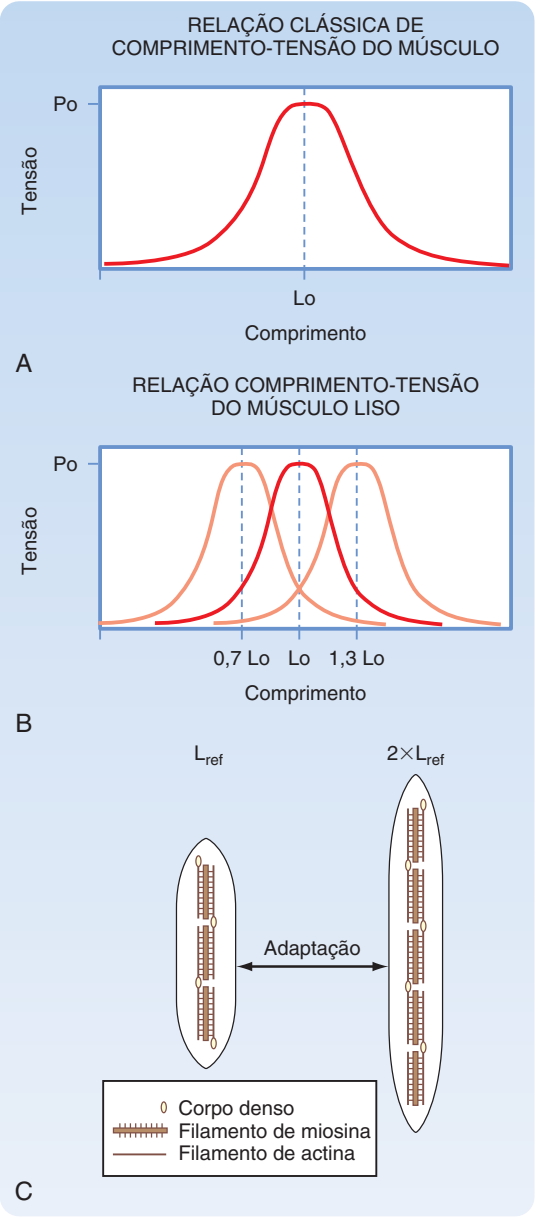
A **aterosclerose** é doença caracterizada por lesões, localizadas nas paredes dos vasos sanguíneos. As lesões decorrem de distúrbios que lesam o endotélio, como a hipertensão, o diabetes e o tabagismo. Três elementos figurados (monócitos, linfócitos T e plaquetas) que circulam na corrente sanguínea atuam sobre o endotélio vascular lesado. Nesse local, geram fatores quimiotáticos e mitogênicos que modificam a estrutura das células musculares lisas circundantes. Estas células perdem a maioria dos seus filamentos grossos e finos e desenvolvem extenso retículo endoplasmático rugoso e complexo de Golgi. Migram, então para o espaço subendotelial (*i. e.*, a túnica média da artéria), proliferam-se e participam da formação de lesões gordurosas ou de placas fibrosas que caracterizam a aterosclerose. A inibição da regulação para baixo da Rho cinase (ROK) mostrou-se promover a regressão de lesões semelhantes às ateroscleróticas, em modelos animais. O mecanismo ou mecanismos subjacentes a esse efeito benéfico da inibição da ROK são incertos, contudo podem estar relacionados com a regulação da permeabilidade endotelial ou com a migração dos monócitos, pela ROK. A hiperatividade da ROK tem sido implicada em várias condições patológicas, incluindo a diminuição da permeabilidade transendotelial (talvez secundária ao aumento da atividade da actomiosina), ao passo que a inibição da ROK demonstrou diminuir a migração transendotelial de monócitos e neutrófilos.

PROPRIEDADES BIOFÍSICAS DO MÚSCULO LISO

Relação Comprimento-Tensão

O músculo liso contém grande quantidade de tecido conjuntivo composto por **fibrilas distensíveis de elastina** e **fibrilas não-distensíveis de colágeno.** Como essa matriz extracelular pode opor-se a altas cargas ou forças de distensão, é responsável pela curva de comprimento-tensão passiva, medida em tecidos relaxados. Essa capacidade da matriz limita, também, o volume do órgão.

Quando os comprimentos estão normalizados ao comprimento ideal para o desenvolvimento da força (*i. e.*, L_0), as **curvas de comprimento-tensão** para os músculos esquelético e liso são muito semelhantes (Fig. 14-15; ver também Capítulo 12). Entretanto, as curvas de comprimento-tensão dos músculos estriado e liso diferem quantitativamente. Por exemplo, as células musculares lisas encurtam-se mais do que as esqueléticas. Além disso, o músculo liso é, caracteristicamente, ativado apenas em parte e o pico de força isométrica atingido, varia com o estímulo. No músculo esquelético, o estímulo (*i. e.*, o potencial de ação) sempre produz contração de abalo completa. O músculo liso pode gerar força ativa comparável à de o músculo esquelético, apesar de o músculo liso conter apenas um quarto da miosina. Isso não implica que as pontes cruzadas,



● **Figura 14-15.** Adaptação de comprimento do músculo liso. Os músculos esquelético **(A)** e liso **(B)** apresentam relação comprimento-tensão em forma de sino, embora a relação de comprimento-tensão do músculo liso possa variar. Dentro de curto período, após o estiramento do músculo liso, ocorre deslocamento para direita, na relação comprimento-tensão, de maneira que a geração de força máxima ocorre em comprimento muscular mais longo **(B).** Similarmente, dentro de curto período, após o estiramento do músculo liso, ocorre deslocamento para a esquerda na relação comprimento-tensão **(B).** O mecanismo ou mecanismos subjacentes a essa adaptação de comprimento variam, hipoteticamente de acordo com o número de unidades contráteis em série **(C).**

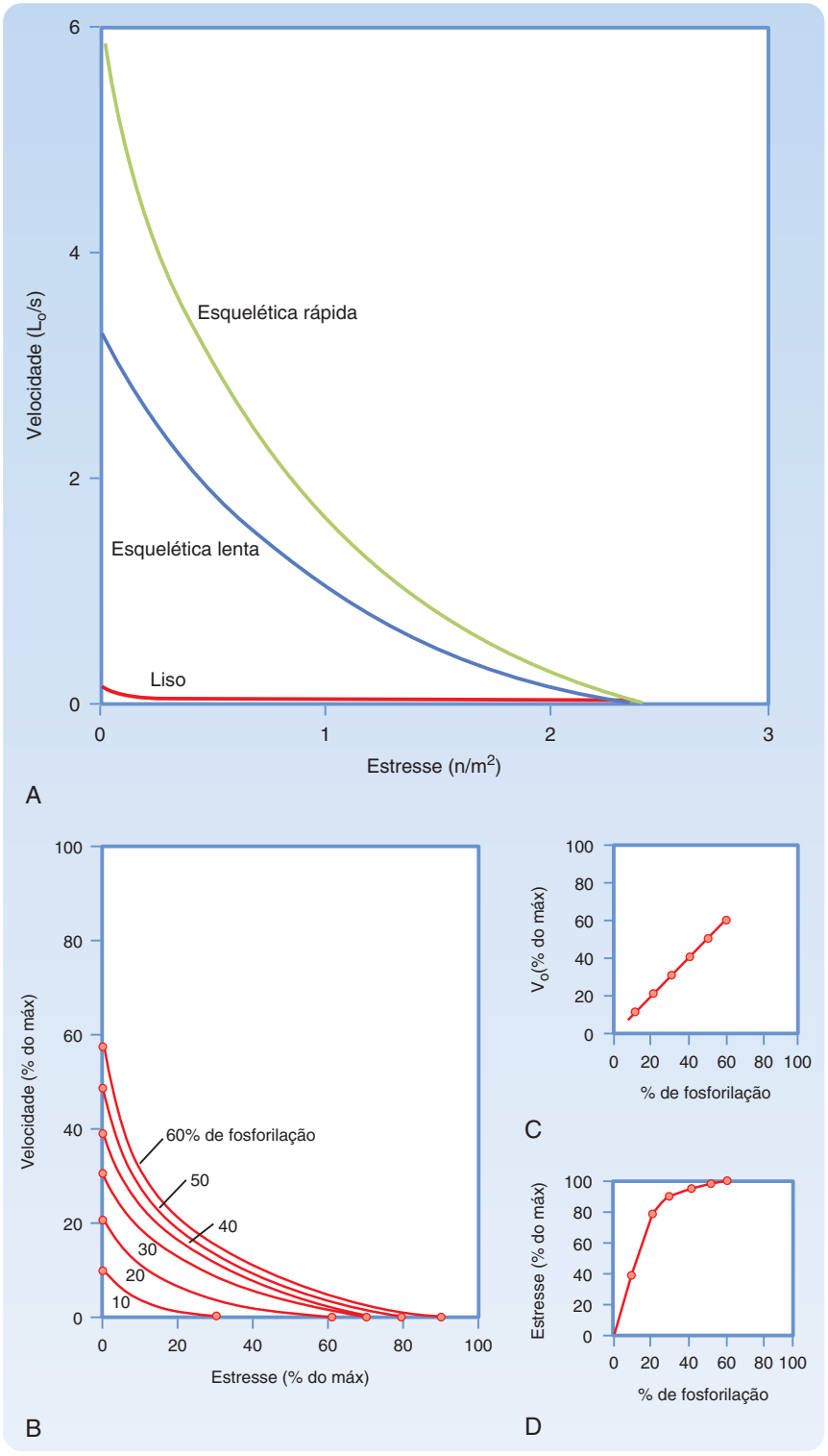
no músculo liso, tenham maior capacidade de geração de força. Ao contrário, as pontes cruzadas ativas, no músculo liso, mais provavelmente, estão na configuração ligada de geração de força, em razão de sua lenta cinética de ciclagem.

O músculo liso apresenta a capacidade especial de deslocar a curva de comprimento-tensão, dependendo do comprimento em repouso. Assim, se o músculo liso é estirado, a curva de comprimento-tensão poderá deslocar-se para comprimentos mais longos, no curso de décimos de minutos a horas (Fig. 14-15, *B*). De modo semelhante, se for permitido ao músculo liso retornar ao comprimento de repouso mais curto, a relação de comprimento-tensão irá deslocar-se para a esquerda, novamente durante período de décimos de minutos a horas, dependendo da frequência de estimulação. Essa propriedade pouco comum do músculo liso é denominada **"adaptação de comprimento".** Acredita-se que a base molecular para essa mudança na relação comprimento-tensão, dependendo do comprimento de repouso do músculo, envolve alteração do número de unidades contráteis em série (Fig. 14-15, *C*).

Relação Força-Velocidade

Os músculos estriado e liso apresentam dependência hiperbólica da velocidade de encurtamento com a carga. No entanto, as velocidades de contração são bem mais lentas no músculo liso com relação ao estriado. Fator que fundamenta essas velocidades lentas é que a isoforma da miosina nas células musculares lisas apresenta baixa atividade de ATPase.

As células musculares esqueléticas apresentam **curva de força-velocidade,** na qual as velocidades de encurtamento são determinadas, apenas, pela carga e pela isoforma da miosina (Capítulo 12). Ao contrário, ambas, força e velocidade de encurtamento que refletem o número de ciclos das pontes cruzadas e suas frequências de ciclagem, variam no músculo liso. Por exemplo, quando a ativação do músculo liso é alterada, por frequências diferentes da estimulação nervosa ou variação das concentrações de hormônio, uma "família" de curvas de velocidade-estresse, pode ser obtida (Fig. 14-16). Isso indica que, as frequências de ciclagem das pontes cruzadas e a quantidade de pontes cruzadas ativas, no músculo liso, são reguladas de algum modo, o que está em notável contraste com o músculo estriado. Essa diferença é conferida por sistema regulador, que depende da fosforilação das pontes cruzadas, que, por sua vez, depende da $[Ca^{++}]$ mioplasmática. Como a fosforilação da cadeia leve da miosina é necessária para a interação actina-miosina, no músculo liso, espera-se dependência de força máxima do grau de fosforilação da miosina (*i. e.*, a fosforilação de mais moléculas de miosina resulta em mais interações actina-miosina e, portanto, em mais força gerada). A variação da velocidade máxima de encurtamento como função do grau de fosforilação da miosina pode refletir a desfosforilação de sua cadeia leve, enquanto ela ainda está presa à actina, retardando, dessa forma, a velocidade de desprendimento (*i. e.*, estado de tranca) em níveis reduzidos de fosforilação. Em níveis mais elevados de fosforilação, a probabilidade de estados de trava poderia ser menor e as pontes cruzadas de miosina liberadas mais rapidamente da actina, produzindo velocidade maior de encurtamento em todas as cargas (Fig. 14-16, *B*).



● **Figura 14-16.** **A,** Curvas de força-velocidade para células rápidas e lentas de músculos esquelético e liso humanos. **B,** Os músculos lisos apresentam relações variáveis de força-velocidade, que são determinadas pelo nível de fosforilação das pontes cruzadas, estimulada pelo Ca^{++}. **C,** As velocidades máximas de encurtamento, sem carga (interseção da ordenada em **B**) dependem diretamente da fosforilação das pontes cruzadas pela CCLM. **D,** A força-estresse ativa (interseção da abscissa em **B**) aumenta rapidamente com a fosforilação, e estresse próximo do máximo pode ser gerado com apenas 20% a 30% das pontes cruzadas em estado fosforilado.

CONCEITOS-CHAVE

1. As células musculares lisas unem-se por diversos tipos de junções com papéis mecânicos e de comunicação. Essas ligações são essenciais nas células que devem se contrair uniformemente.
2. O sarcolema desempenha função importante na troca de Ca^{++}, entre o líquido extracelular e o mioplasma. O sarcolema do músculo liso apresenta numerosas cavéolas que contribuem para a regulação da $[Ca^{++}]$ intracelular e parece funcionar, também, como suporte para as moléculas de sinalização. O RS contém a quantidade de Ca^{++} intracelular que pode ser mobilizada para aumentar, transitoriamente, a $[Ca^{++}]$ mioplasmática. A $[Ca^{++}]$ mioplasmática é dependente do Ca^{++} extracelular. No sarcolema, os transportadores que regulam a $[Ca^{++}]$ mioplasmá-

tica incluem os canais de Ca^{++} mediados por receptor, os canais de Ca^{++} voltagem-dependentes, a Ca^{++}-ATPase e o antiportador $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$. O RS regula inclusive, a $[Ca^{++}]$ mioplasmática. No RS, os canais de Ca^{++} abrem-se em resposta às substâncias químicas. Os neurotransmissores ou hormônios que atuam por meio de receptores, no sarcolema, podem ativar a PLC, ocorrendo, em seguida, a geração do segundo mensageiro IP_3. O IP_3 ativa, então, os canais de Ca^{++} IP_3-dependentes, no RS. Muitos agonistas ativadores da PLC, por meio de receptores ligados à proteína G, ativam, também, a cascata de sinalização RhoA/ROK, aumentando, desse modo, a sensibilidade da contração do músculo liso ao Ca^{++}. O RS do músculo liso contém, ainda, canais de Ca^{++} dependentes de Ca^{++} (RYR). No RS, o Ca^{++} reacumula-se por meio da SERCA.

3. Os músculos lisos contêm unidades contráteis que consistem em pequenos grupos de filamentos grossos de miosina que se interdigitam com grande quantidade de filamentos finos aderidos a equivalentes da linha Z, denominados corpos densos ou áreas densas da membrana. Não existem estriações evidentes. A contração é causada pelo mecanismo das pontes cruzadas e deslizamento de filamentos.
4. A contração do músculo liso depende da liberação de Ca^{++} pelo RS e da entrada de Ca^{++}, através do sarcolema. O músculo liso não tem troponina. A fosforilação das pontes cruzadas pela CCLM dependente de Ca^{++}, é necessária para a interação com o filamento fino. A desfosforilação, pela MP, de uma ponte cruzada ligada atrasa sua velocidade de ciclagem. A elevação da $[Ca^{++}]$ mioplasmática aumenta a atividade da CCLM, com relação à atividade da MP, resultando em mais pontes cruzadas, que permanecem fosforiladas durante todo o ciclo. Isso aumenta as velocidades de encurtamento.
5. A atividade do músculo liso é controlada por nervos (principalmente autônomos), hormônios circulantes, substâncias de sinalização, geradas localmente, junções com outras células musculares lisas e, mesmo, com outras células não-musculares lisas. Diversos hormônios/agonistas aumentam a sensibilidade de contração do músculo liso ao Ca^{++}, pela redução da atividade da MP. A ativação da cascata de sinalização RhoA/ROK contribui para a inibição da MP e, assim, para o aumento da sensibilidade de contração do músculo liso ao Ca^{++}.
6. A resposta à estimulação tônica contínua é uma contração rápida, seguida pela manutenção continuada força, com redução da velocidade de ciclagem das pontes cruzadas e do consumo de ATP. Esse comportamento, denominado estado de tranca, é vantajoso para músculos que podem precisar opor-se a forças externas contínuas, como os vasos sanguíneos, que devem ser capazes de se opor à pressão sanguínea. Durante o estado de tranca, consome-se menos que 1/300 do ATP necessário para manter a mesma força no músculo esquelético.
7. As relações de comprimento-tensão, as relações hiperbólicas velocidade-carga, as curvas de potência e a capacidade de resistir a cargas impostas são comparáveis às do músculo esquelético. As velocidades de encurtamento e o consumo de ATP são muito baixos no músculo liso, em razão da expressão da isoforma de miosina de baixa atividade. De modo especial, o músculo liso tem a capacidade de ajustar a relação de comprimento-tensão, quando estirado ou encurtado cronicamente, processo conhecido como "adaptação de comprimento". Os músculos lisos apresentam, ainda, a capacidade particular de alterar a relação velocidade-estresse, que reflete a regulação do número de pontes cruzadas ativas (determinando a força) e sua velocidade média de ciclagem para determinada carga (determinando a velocidade).
8. A célula muscular lisa é também uma célula que sintetiza e secreta, com papel essencial na formação da abundante matriz extracelular que circunda e une as células. A hipertrofia celular ocorre em resposta às necessidades fisiológicas, e as células musculares lisas retêm o potencial de divisão.

SEÇÃO QUATRO

O SISTEMA CARDIOVASCULAR

Achilles J. Pappano

CAPÍTULO 15 Visão Geral da Circulação
CAPÍTULO 16 Elementos da Função Cardíaca
CAPÍTULO 17 Propriedades dos Vasos
CAPÍTULO 18 Regulação do Coração e dos Vasos
CAPÍTULO 19 Controle Integrado do Sistema Cardiovascular

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 15

Visão Geral da Circulação

O sistema circulatório transporta e distribui substâncias essenciais, bem como remove subprodutos metabólicos. Esse sistema participa também, em mecanismos homeostáticos, como regulação da temperatura corporal, manutenção do balanço de fluidos e ajuste do fornecimento de O_2 e nutrientes sob vários estados fisiológicos. O sistema cardiovascular, que realiza essas tarefas, é composto por uma bomba (o coração), por uma série de tubos coletores e distribuidores (vasos sanguíneos) e por extensa rede de vasos finos (capilares), que permitem o transporte rápido entre os tecidos e os canais vasculares. Os vasos sanguíneos, presentes em todo o corpo, são cheios por um fluido heterogêneo (sangue), essencial para os processos de transporte realizados pelo coração e por esses vasos. Este capítulo apresenta a visão geral do funcionamento do coração e dos vasos sanguíneos, cujas funções serão analisadas em detalhes nos capítulos subsequentes.

O CORAÇÃO

O coração é composto por duas bombas em série: uma propele sangue pelos pulmões, para as trocas de O_2 e CO_2 (a **circulação pulmonar**) e a outra propele sangue para todos os outros tecidos do corpo (a **circulação sistêmica**). O sangue flui pelo coração em apenas uma direção (unidirecional). O fluxo unidirecional ocorre em razão do posicionamento apropriado de válvulas. Embora o coração trabalhe de forma intermitente, o fluxo contínuo para os tecidos corporais (periferia) ocorre graças à distensão da aorta e de suas ramificações, durante a contração ventricular **(sístole)** e pela retração elástica das paredes de grandes artérias, promovendo propulsão adicional ao sangue, durante o relaxamento ventricular **(diástole).**

O CIRCUITO CARDIOVASCULAR

Na circulação normal, o volume total de sangue é constante e o aumento do volume sanguíneo em uma área deve ser acompanhado pela redução em outra. Entretanto, a distribuição do sangue circulante pelas diferentes regiões do corpo é determinada pela força da contração do ventrículo esquerdo e pelo estado contrátil dos vasos de resistência (arteríolas) nessas regiões. O sistema circulatório é composto por canais organizados em série e em paralelo (Fig. 15-1). Essa disposição, discutida nos capítulos subsequentes, apresenta implicações importantes em termos de resistência, fluxo e pressão nos vasos sanguíneos.

O sangue entra no ventrículo direito via átrio direito e é bombeado para o sistema arterial pulmonar sob pressão média correspondente a um sétimo da medida nas artérias sistêmicas. Em seguida, passa pelos capilares pulmonares, onde o CO_2 é eliminado e o O_2 absorvido. Rico em O_2 retorna via veias pulmonares, para o átrio esquerdo, de onde é bombeado pelo ventrículo para a periferia, completando o ciclo.

VASOS SANGUÍNEOS

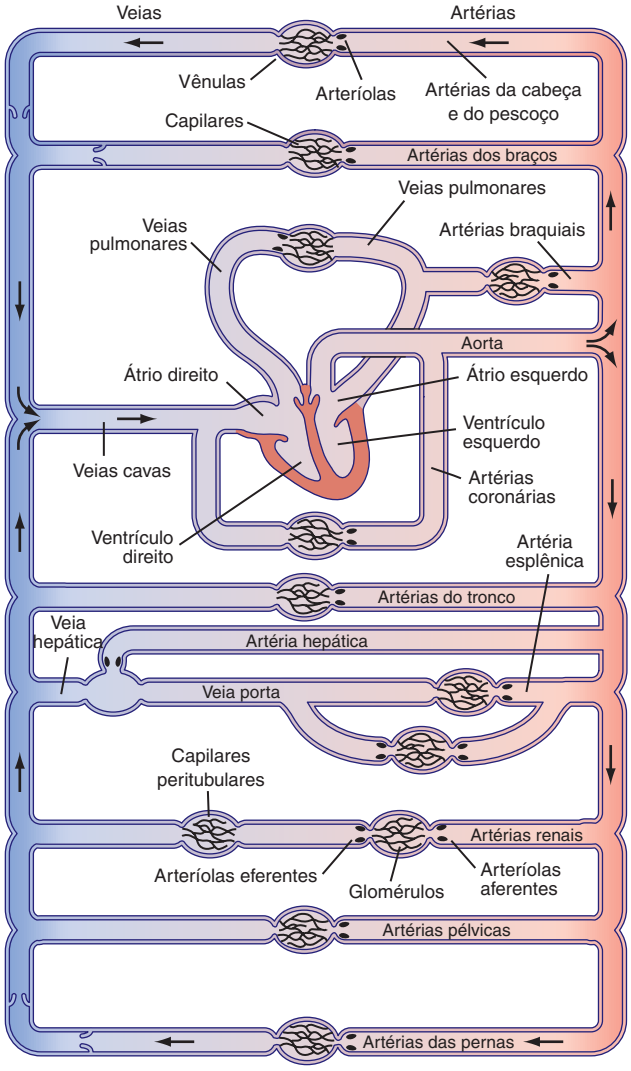
O sangue flui, rapidamente, pela aorta e por suas ramificações arteriais. Essas ramificações vão ficando cada vez mais delgadas e suas paredes mais finas, à medida que se aproximam da periferia. Histologicamente, elas também mudam. A aorta é estrutura predominantemente elástica, mas as artérias periféricas tornam-se mais musculares, até que, nas arteríolas, a camada muscular predomina (Fig. 15-2).

Nas grandes artérias, a resistência ao atrito é relativamente pequena e as pressões são apenas ligeiramente menores que as da aorta. As pequenas artérias, por outro lado, oferecem resistência moderada ao fluxo sanguíneo. A resistência atinge seu nível máximo nas arteríolas, que são, também, conhecidas como válvulas do sistema vascular. Por esse motivo, há grande queda de pressão no segmento terminal das pequenas artérias e das arteríolas (Fig. 15-3). Ajustes no grau de contração desses pequenos vasos permitem a regulação do fluxo sanguíneo pelos tecidos e ajudam a controlar a pressão arterial.

Além da redução na pressão ao longo das arteríolas, o fluxo sanguíneo passa de pulsátil a contínuo (Fig. 15-3). O fluxo arterial pulsátil, causado pela ejeção intermitente de sangue pelo coração, é moderado no nível capilar, em razão da combinação de dois fatores: distensibilidade das grandes artérias e resistência ao atrito, nas pequenas artérias e arteríolas.

Cada arteríola dá origem a vários capilares. A área transversal total da rede capilar é muito grande, apesar de a área transversal de cada capilar ser menor que a da arteríola. Como resultado, o fluxo sanguíneo fica mais lento nos capilares (Fig. 15-3), de forma análoga ao que ocorre nas regiões mais largas de um rio. As condições nos capilares são ideais para a troca de substâncias capazes de se difundir entre sangue e tecidos, já que os capilares consistem em tubos curtos, com paredes da espessura de uma célula, e a velocidade do fluxo é baixa.

Ao retornar para o coração, vindo dos capilares, o sangue passa pelas vênulas e, em seguida, por veias de calibres cada vez maiores. A pressão nesses vasos cai progressivamente até o sangue atingir o átrio direito (Fig. 15-3). Próximo ao coração, o número de veias diminui e a espessura e composição de suas paredes muda (Fig. 15-2), a área transversal total diminui e o fluxo



● **Figura 15-1.** Diagrama esquemático do arranjo paralelo em série dos vasos componentes do sistema circulatório. As redes capilares estão representadas por finas linhas conectando artérias (à direita) às veias (à esquerda). As estruturas mais grossas, em forma côncava, próximas às redes capilares, representam as arteríolas (vasos de resistência). (Redesenhado de Green HD: In Glasser O [ed]: Medical Physics, vol 1. Chicago, Year Book, 1944.)

NA CLÍNICA

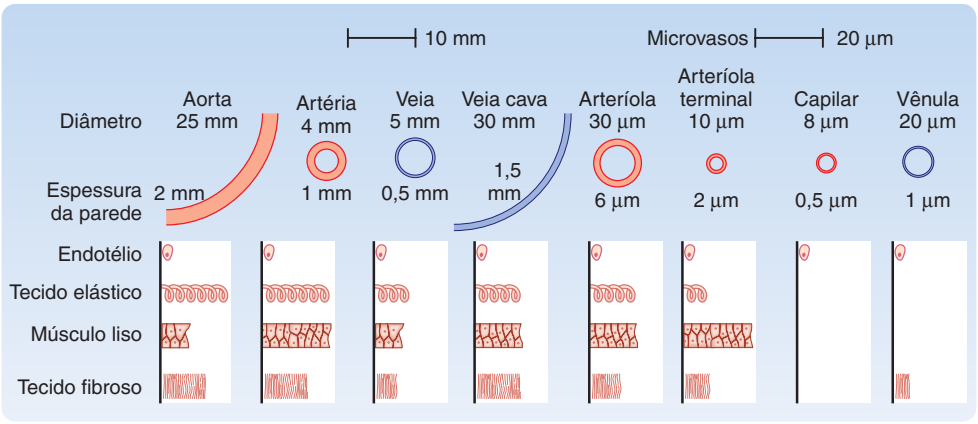
Em pacientes com hipertiroidismo **(doença de Graves),** o metabolismo basal é elevado e, frequentemente, associado à vasodilatação arteriolar. Essa redução na resistência arterial diminui o efeito amortecedor na pressão arterial pulsátil e manifesta-se como fluxo pulsátil nos capilares, como observado na raiz das unhas de pacientes com essa doença.

sanguíneo aumenta (Fig. 15-3). Observe que o perfil da velocidade do fluxo sanguíneo e a área transversal, em cada nível da vasculatura, são essencialmente a imagem especular uma da outra (Fig. 15-3).

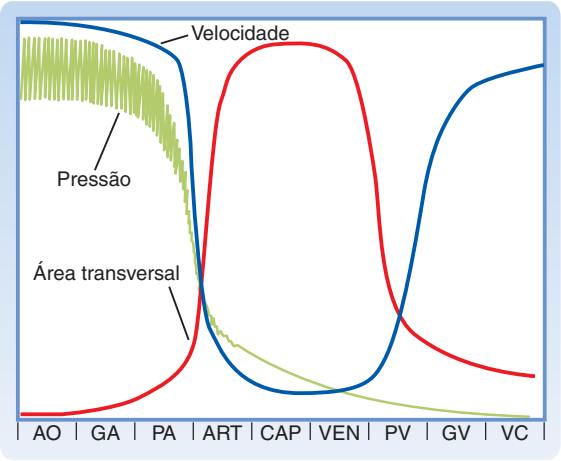
Dados obtidos em cão de 20 kg (Tabela 15-1) indicam que, entre a aorta e os capilares, o número de vasos aumenta cerca de 3 bilhões de vezes e a área transversal total aproximadamente 500 vezes. O volume de sangue, na circulação vascular sistêmica, é maior nas veias e vênulas (67%). Apenas 5% do sangue total é encontrado nos capilares e 11% na aorta, artérias e arteríolas. Em contraste, o volume sanguíneo, na rede vascular pulmonar, dividi-se de maneira aproximadamente equivalente entre vasos arteriais, capilares e venosos. A área transversal das veias cavas é maior que a da aorta. Por essa razão, a velocidade do fluxo é menor nessas veias (Fig. 15-3).

CONCEITOS-CHAVE

1. O sistema circulatório é composto por uma bomba (o coração), por uma série de tubos coletores e distribuidores (vasos sanguíneos) e por extensa rede de vasos finos (capilares), que permitem a rápida troca de substâncias entre tecidos e sangue.
2. A pressão pulsátil reduz-se, progressivamente, em razão da elasticidade das paredes arteriais e da resistência friccional de pequenas artérias e arteríolas, de modo que o fluxo sanguíneo capilar é em essência não-pulsátil. A maior resistência ao fluxo sanguíneo e, por conseguinte, a maior queda de



● **Figura 15-2.** Diâmetro interno, espessura das paredes e quantidades relativas dos principais componentes de vários vasos sanguíneos que compõem o sistema circulatório. As seções transversais não foram desenhadas em escala, em decorrência da diferença bastante significativa entre a aorta e as veias cavas com relação aos capilares. (Redesenhado de Burton AC: Physiol Rev 34:619, 1945.)



● **Figura 15-3.** Pressão fásica, velocidade de fluxo e área transversal da circulação sistêmica. As características importantes são a relação inversa entre velocidade e área transversa, a grande queda de pressão nas pequenas artérias e arteríolas e a área transversal máxima com velocidade mínima do fluxo nos capilares. AO, aorta; ART, arteríolas; CAP, capilares; GA, grandes artérias; GV, grandes veias; PA, pequenas artérias; PV, pequenas veias; VC, veias cavas; VEN, vênulas.

pressão no sistema arterial, ocorre no nível das pequenas artérias e arteríolas.

3. A velocidade do fluxo sanguíneo é inversamente proporcional à área transversal de qualquer ponto do sistema vascular.

● **Tabela 15-1. Dimensões Vasculares em um Cão de 20 kg**

Vasos	Número	Área Transversal Total (cm^2)	Volume Sanguíneo Total (%)
Sistêmicos			
Aorta	1	2,8	
Artérias	40.000 a 110.000	40	11
Arteríolas	$2,8 \times 10^6$	55	
Capilares	$2,7 \times 10^9$	1.357	5
Vênulas	1×10^7	785	
Veias	110.000 a 660.000	631	67
Veias cavas	2	3,1	
Pulmonares			
Artérias e arteríolas	$1\text{-}1,5 \times 10^6$	137	3
Capilares	$2,7 \times 10^9$	1.357	4
Vênulas e veias	2×10^6 a 4×10^6	210	5
Coração			
Átrios	2		5
Ventrículos	2		

Dados extraídos de Milnor WR: Hemodynamics, Williams & Wilkins, 1982.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 16

Elementos da Função Cardíaca

PROPRIEDADES ELÉTRICAS DO CORAÇÃO

As células do coração, como os neurônios, são excitáveis e geram potenciais de ação. Esses potenciais de ação promovem a contração e, assim, o ritmo cardíaco. Distúrbios na atividade elétrica podem levar a uma alteração séria do ritmo cardíaco e, por vezes, letal.

Nesta seção serão descritas as propriedades elétricas das células cardíacas. Além disso, será discutido o modo como tais propriedades explicam o **eletrocardiograma (ECG)**. A produção da contração, como resultado das propriedades elétricas das células cardíacas, será analisada em seção posterior.

Potencial de Ação Cardíaco

A Figura 16-1 ilustra o potencial de ação registrado em diferentes células cardíacas. São mostrados os dois principais tipos de potenciais de ação que ocorrem no coração. O primeiro tipo, a resposta rápida, ocorre em miócitos atriais e ventriculares normais e em fibras condutoras especializadas (as fibras de Purkinje do coração) e é dividido em cinco fases. A fase ascencente do potencial de ação é chamada de fase 0. Essa despolarização é seguida por breve período inicial de repolarização parcial (fase 1) e, então, por um platô (fase 2), que persiste por cerca de 0,1 a 0,2 segundo. A membrana é então repolarizada (fase 3) até que a polaridade de repouso (fase 4) seja novamente atingida. A repolarização final (fase 3) ocorre mais lentamente que a despolarização (fase 0). O outro tipo de potencial de ação, a resposta lenta, ocorre no **nó sinoatrial (SA)**, que é a região marca-passo natural do coração, e no **nó atrioventricular (AV)**, que é um tecido especializado na condução do impulso cardíaco dos átrios para os ventrículos. As células de resposta lenta não apresentam a fase inicial de repolarização (fase 1). Outras diferenças entre as propriedades elétricas das células de resposta lenta e as de resposta rápida incluem as descritas a seguir. O potencial de repouso da membrana (fase 4) das células de resposta rápida é consideravelmente mais negativo que o das células de resposta lenta. Além disso, a velocidade de despolarização (fase 0), a amplitude do potencial de ação e a retomada do potencial são maiores nas células de resposta rápida que nas de resposta lenta. A amplitude do potencial de ação e a velocidade de repolarização são determinantes importantes da velocidade de propagação ao longo das fibras miocárdicas. No tecido cardíaco de resposta lenta, o potencial de ação se propaga mais lentamente e a condução é mais facilmente bloqueada que no tecido de resposta rápida. A condução lenta e uma tendência a bloqueios aumentam a probabilidade de ocorrência de alguns distúrbios do ritmo (ver a seção Reentrada).

Como observado, o potencial de ação inicia a contração do miócito. As relações entre o potencial de ação e a contração do músculo cardíaco são mostradas na Figura 16-2. A despolarização rápida (fase 0) precede o desenvolvimento da força de contração, e a repolarização completa coincide, aproximadamente, com o pico de força. O relaxamento do músculo ocorre, principalmente, durante a fase 4 do potencial de ação. A duração da contração é equivalente, em condições normais, à duração do potencial de ação.

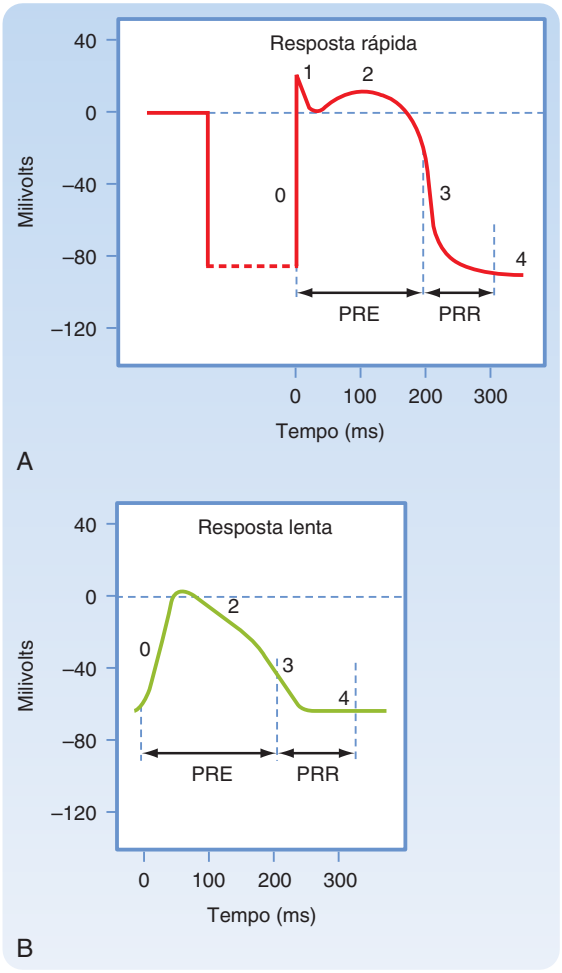
As várias fases do potencial de ação cardíaco estão associadas às variações da permeabilidade da membrana celular, principalmente para os íons Na^+, K^+ e Ca^{++}. Variações da permeabilidade da membrana celular alteram a intensidade do movimento desses íons através da membrana e, portanto, modificam sua voltagem (V_m). Tais mudanças são produzidas pela abertura e fechamento de canais iônicos específicos para cada íon (Capítulos 1 e 2).

Como em todas as outras células do corpo, a concentração de K^+ no interior da célula muscular cardíaca ($[K^+]_i$) excede a concentração no exterior ($[K^+]_e$). O gradiente inverso de concentração existe para o Na^+ e o Ca^{++}. Estimativas das concetrações extracelular e intra de Na^+, K^+ e Ca^{++} e os potenciais de equilíbrio de Nernst (Capítulo 1) para esss íons são mostrados na Tabela 16-1.

Voltagem da Membrana em Repouso

A membrana celular em repouso apresenta permeabilidade ao K^+ relativamente alta; as permeabilidades ao Na^+ e ao Ca^{++} são bem menores. Dada a existência do gradiente químico para o K^+ e a V_m, o K^+ tende a se difundir para o exterior da célula. Qualquer fluxo de K^+ que ocorra durante o potencial de repouso da membrana (*i. e.*, durante a fase 4) se dá, principalmente, pelos canais de K^+ específicos. Existem diversos tipos diferentes de canais de K^+ na membrana das células cardíacas. A abertura e o fechamento de alguns desses canais são regulados pela V_m, enquanto outros são controlados por sinais químicos (p. ex., a concentração extracelular de acetilcolina). O canal de K^+ específico pelo qual o K^+ passa durante a fase 4 é um canal regulado por voltagem que conduz a **corrente retificadora tardia de K^+** em direção ao meio interno. Essa corrente é simbolizada por $\mathbf{I_{k1}}$ e será discutida adiante em mais detalhe. Por agora é necessário saber apenas como essa corrente é estabelecida.

A dependência de V_m na condutância e nas concentrações intra e extracelulares de K^+, Na^+ e outros íons é descrita pela **equação da condutância de corda** (Capítulo 2). Numa célula cardíaca em repouso, a condutância ao K^+ (gk) é cerca de 100 vezes maior que a condutância ao Na^+ (g_{Na}). Portanto, a V_m é aproximadamente igual ao potencial de equilíbrio de Nernst para



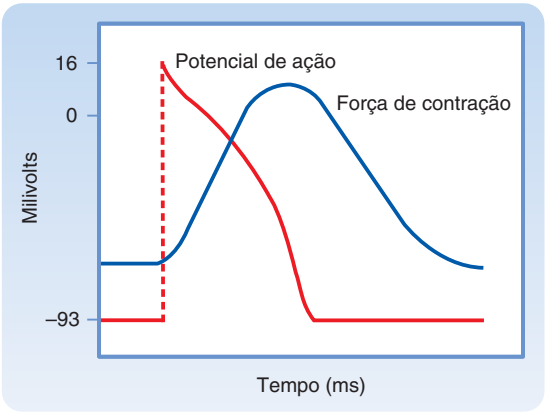
● **Figura 16-1.** Potenciais de ação em fibras cardíacas de resposta rápida **(A)** e lenta **(B)**. As fases do potencial de ação estão marcadas (ver texto para detalhes). O período refratário efetivo (PRE) e o período refratário relativo (PRR) estão destacados. Note que, quando comparado com as fibras de resposta rápida, o potencial de repouso das fibras lentas é menos negativo, a despolarização (fase 0) é menos rápida, a amplitude do potencial de ação menor, a fase 1, está ausente e o PRR se extende bastante pela fase 4, após as fibras estarem totalmente repolarizadas.

o K^+. Como consequência, alterações da $[K^+]$ intracelular podem alterar de forma significativa a V_m, com a hipocalemia causando hiperpolarização e a hipercalemia causando despolarização. Em contraste, como a g_{Na} é muito pequena na célula em repouso, mudanças da $[Na^+]_e$ não afetam, significativamente, a V_m.

Potenciais de Ação de Resposta Rápida

Geração da Despolarização (Fase 0)

Qualquer estímulo que despolarize abruptamente a V_m até um nível crítico (chamado de limiar) produz um potencial de ação. As características dos potenciais de ação de resposta rápida são mostradas na Figura 16-1, *A*. A despolarização rápida (fase 0) está relacionada quase, que exclusivamente, ao influxo de Na^+ para dentro do miócito, como resultado de aumento súbito da g_{Na}. A amplitude do potencial de ação (a variação no potencial durante a fase 0) é dependente da $[Na^+]_e$. Quando



● **Figura 16-2.** Relações temporais entre a força desenvolvida e as variações no potencial de transmembrana em tira fina de músculo ventricular. (Redesenhado de Kavaler F et al: Bull NY Acad Med 41:5925, 1965.)

● **Tabela 16-1. Concentrações Iônicas Intracelulares e Extracelulares e Potenciais de Equilíbrio nas Células Musculares Cardíacas**

Íon	Concentrações Extracelulares (mM)	Concentrações Intracelulares (mM)*	Potencial de Equilíbrio
Na^+	145	10	70
K^+	4	135	–94
Ca^{++}	2	10^{-4}	132

*As concentrações intracelulares são estimativas das concentrações de íons livres no citoplasma.
Dados extraídos de Ten Eick RE et al: Prog Cardiovasc Dis 24:157, 1981.

NA CLÍNICA

Respostas rápidas podem se tornar respostas lentas sob certas condições patológicas. Por exemplo, na doença arterial coronariana, uma região do músculo cardíaco pode ser privada de seu suprimento normal de sangue. Como resultado, a $[K^+]$ no fluido intersticial que banha as células musculares afetadas aumenta, já que o K^+ é perdido pelas células inadequadamente perfundidas (ou isquêmicas). O potencial de ação, em algumas dessas células, pode, então, ser convertido de resposta rápida para lenta. A conversão da resposta rápida para lenta, como resultado do aumento da $[K^+]$ intersticial, será ilustrada adiante, na Figura 16-13.

a $[Na^+]_e$ diminui, a amplitude do potencial de ação diminui, e quando a $[Na^+]_e$ fica inferior a seu valor normal, de cerca de 140 mEq/L para aproximadamente 20 mEq/L, a célula não é mais excitável.

Quando o potencial da membrana em repouso, V_m, aumenta subitamente de –90 mV para o limiar de excitação de cerca de –65 mV, as propriedades da membrana

se alteram de modo dramático. O Na^+ entra no miócito por **canais rápidos de Na^+ ativados por voltagem** específicos na membrana. Esses canais podem ser bloqueados pela toxina do baiacu, tetrodotoxina. Além disso, muitos fármacos usados para tratar certos distúrbios do ritmo cardíaco (arritmias cardíacas) atuam pelo bloqueio desses canais rápidos de Na^+.

Os canais de Na^+ abrem ou são **ativados** muito rapidamente (em cerca de 0,1 ms), resultando, assim, no aumento abrupto da g_{Na}. Entretanto, uma vez abertos, os canais de Na^+ são **inativados** (curso temporal ≈ 1 a 2 ms) e a g_{Na} rapidamente diminui (Fig. 16-3). Os canais de Na^+ permanecem no estado inativo até que a membrana comece a se repolarizar. Com a repolarização o canal muda para o estado **fechado,** do qual pode ser reaberto por outro aumento da V_m até o limiar de excitação. Essas propriedades do canal de Na^+ explicam o período refratário do potencial de ação. Quando os canais de Na^+ estão no estado inativo não podem ser reabertos, e um novo potencial de ação não pode ser gerado. Durante esse período diz-se que a célula está em **período refratário efetivo.** Isso evita a contração prolongada e tetânica do músculo cardíaco, o que retardaria o relaxamento ventricular e, portanto, interferiria na ação bombeadora intermitente normal do coração. À medida que a célula se repolariza (fase 3), os canais inativados começam sua transição para o estado fechado. Durante esse período, chamado de **período refratário relativo,** outro potencial de ação pode ser gerado, mas requer aumento maior do V_m que o normal. Apenas quando o V_m retorna ao nível de repouso (fase 4) é que todos os canais de Na^+ estão fechados e, portanto, capazes de serem reativados por despolarização normal pelo V_m.

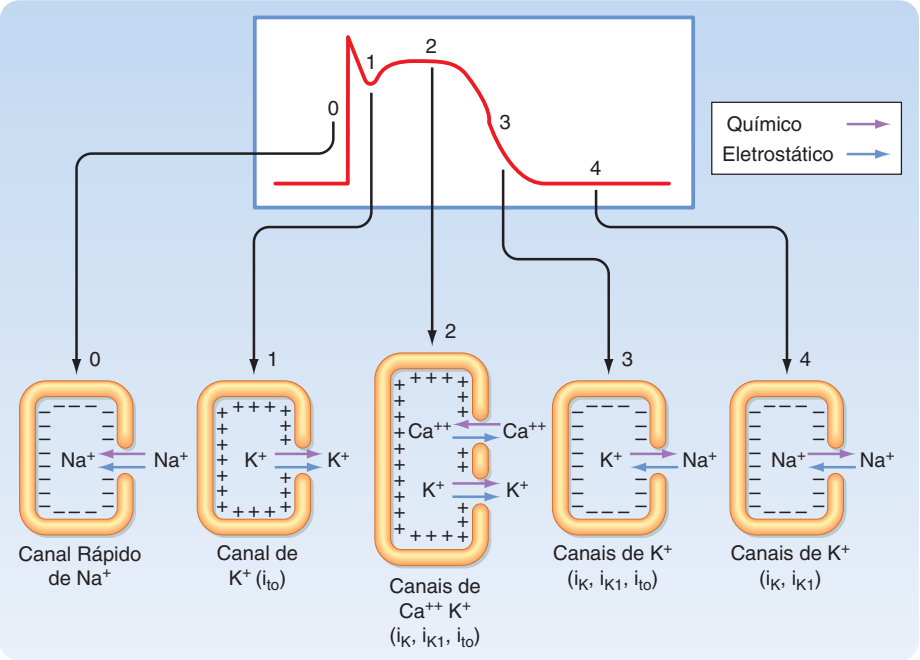
Geração da Repolarização Inicial (Fase 1)

Em muitas células cardíacas que apresentam platô proeminente a fase 1 é um breve período inicial de repolarização limitada. Essa breve repolarização resulta na incisura entre o fim da despolarização e o começo do platô (Figs. 16-1 e 16-3). A repolarização é breve devido à ativação de **corrente transiente de efluxo (i_{to})** causada principalmente pelo K^+. A ativação de canais de K^+, durante a fase 1, causa breve efluxo de K^+ devido ao interior da célula estar carregado positivamente e a $[K^+]_i$ ser muito maior que a $[K^+]_e$ (Fig. 16-3). Como resultado desse efluxo transiente de K^+, a célula é repolarizada parcial e brevemente.

A amplitude da fase 1 varia entre células cardíacas. Ela é proeminente em miócitos das regiões epicárdicas e mesocárdicas da parede ventricular esquerda (Fig. 16-5) e nas fibras de Purkinje ventriculares. Entretanto, a repolarização é insignificante em miócitos da região endocárdica do ventrículo esquerdo (Fig. 16-5), devido à menor densidade de canais i_{to} nessas células. A repolarização também é menos proeminente em presença de 4-aminopiridina, que bloqueia os canais de K^+ responsáveis pela i_{to}.

Geração do Platô (Fase 2)

Durante o platô do potencial de ação o Ca^{++} entra nas células miocárdicas pelos canais de cálcio (ver adiante), que são ativados e desativados muito mais lenta-



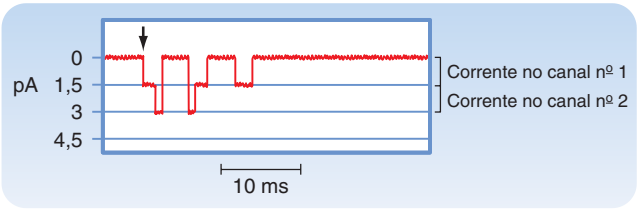
● **Figura 16-3.** Principais correntes iônicas e canais que geram as várias fases do potencial de ação na célula cardíaca. **Fase 0:** Ambas as forças, eletrostáticas e químicas, favorecem a entrada de Na^+ na célula pelos canais rápidos de Na^+ para gerar a despolarização. **Fase 1:** Ambas as forças, eletrostáticas e químicas, favorecem o efluxo de K^+ pelos canais i_{to} gerando a repolarização parcial inicial. **Fase 2:** Durante o platô, o influxo efetivo de Ca^{++} pelos canais de Ca^{++} é balanceado pelo efluxo de K^+ pelos canais i_K, i_{K1} e i_{to}. **Fase 3:** As forças químicas que favorecem o efluxo de K^+ através dos canais i_K, i_{K1} e i_{to} predominam sobre as forças eletrostáticas que favorecem o influxo de K^+ pelos mesmos canais. **Fase 4:** As forças químicas que favorecem o efluxo de K^+ pelos canais i_K e i_{K1} excedem apenas ligeiramente as forças eletrostáticas que favorecem o influxo de K^+ pelos mesmos canais.

NO NÍVEL CELULAR

Correntes iônicas, através de canais individuais na membrana, podem ser medidas pela técnica do *patch clamp*. Canais individuais abrem e fecham, repetidamente, de modo aleatório. Esse processo é ilustrado na Figura 16-4, que mostra a corrente fluindo através de canais de Na^+ isolados na célula miocárdica. À esquerda da seta, o potencial de membrana foi mantido a –85 mV. Na seta, o potencial foi subitamente alterado para –45 mV, mantido pelo restante do registro. A Figura 16-4 mostra que imediatamente após o potencial de membrana ter se tornado menos negativo, um canal de Na^+ abriu três vezes seguidas. Permaneceu aberto por cerca de 2 ou 3 ms, a cada vez, e fechou por cerca de 4 ou 5 ms entre as aberturas. No estado aberto, permitiu a passagem de corrente de 1,5 pA.

Durante a primeira e a segunda abertura desse canal, outro canal também se abriu por um período de cerca de apenas 1 ms. Durante esses breves momentos, em que ambos os canais se abriram ao mesmo tempo, a corrente total foi de 3 pA. Após o primeiro canal fechar pela terceira vez, ambos permaneceram fechados pelo restante do registro, mesmo mantendo-se a membrana constantemente a –45 mV.

A variação global da condutância iônica de toda a membrana celular em dado ponto é reflexo do número de canais abertos nesse momento. Como os canais individuais abrem e fecham aleatoriamente, a condutância global da membrana representa a probabilidade estatística dos estados aberto ou fechado dos canais individuais. As características temporais do processo de ativação representam, então, mais o curso temporal do aumento da probabilidade de que canais específicos estejam abertos do que as características cinéticas da ativação de canais individuais. De forma similar, as características temporais da inativação refletem o curso temporal da diminuição da probabilidade de que os canais estejam abertos, e não as características cinéticas da inativação de canais individuais.



● **Figura 16-4.** Corrente (em picoamperes) por dois canais individuais de Na^+ em célula cardíaca em cultura registrada pela técnica de *patch clamp*. A voltagem da membrana foi mantida a –85 mV, alterada abruptamente para –45 mV na seta e mantida nesse potencial pelo restante do registro. (Redesenhado de Cachelin AB et al: J Physiol 340:389, 1983.)

NO NÍVEL CELULAR

Para aumentar a g_{Ca}, as catecolaminas primeiro se ligam aos receptores β-adrenérgicos, na membrana celular cardíaca. Essa interação estimula a adenilato ciclase, enzima ancorada à membrana, que, então, aumenta as concentrações intracelulares de AMPc (Capítulo 3). O aumento dos níveis de AMPc ativa a proteinocinase dependente de AMPc que, por sua vez, promove a fosforilação dos canais de Ca^{++} tipo L na membrana celular, o que aumenta o influxo de Ca^{++} (Fig. 16-6). Por outro lado, a acetilcolina interage com receptores muscarínicos na membrana celular, inibindo a adenilato ciclase. Dessa forma, a acetilcolina antagoniza a ativação dos canais de Ca^{++} e, assim, diminui a g_{Ca}.

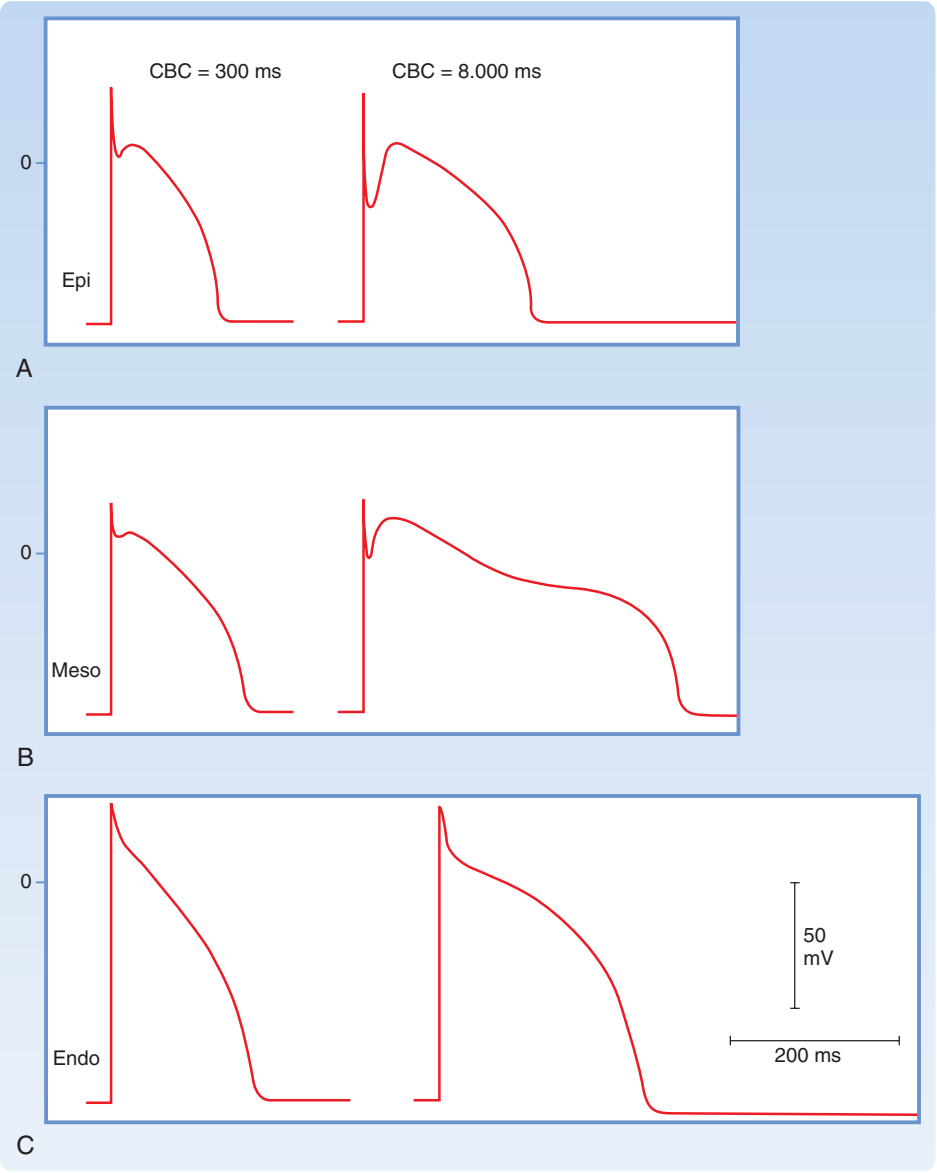
mente do que os canais rápidos de Na^+. Durante a parte constante da fase 2 (Figs. 16-1 e 16-3) esse influxo de Ca^{++} é contrabalançado pelo efluxo de K^+. O K^+ sai por canais que conduzem principalmente as correntes i_{to}, ik e ik1. A corrente i_{to} é responsável pela fase 1, como descrito antes, mas só é completamente inativada ao fim da fase 2. As correntes ik e ik1 serão descritas adiante, neste capítulo.

O Ca^{++} entra na célula via canais de Ca^{++} regulados por voltagem que são ativados à medida que V_m se torna progressivamente menos negativo durante a fase de despolarização do potencial de ação. Dois tipos de canais de Ca^{++} (**tipo L** e **tipo T**) foram identificados no tecido cardíaco. Algumas de suas características importantes estão ilustradas na Figura 16-6. São chamados canais do tipo L porque, uma vez abertos, são lentamente inativados (Fig. 16-6, painel inferior), resultando em corrente de Ca^{++} de "longa duração". São o tipo de canais de Ca^{++} predominante no coração e ativados durante a despolarização, quando V_m chega a cerca de –20 mV. Canais do tipo L são bloqueados por **antagonistas do canal de Ca^{++}**, tais como verapamil, amlodipina e diltiazem (Fig. 16-7).

Canais de Ca^{++} do tipo T (ou "transiente") são muito menos abundantes no coração. São ativados em potenciais mais negativos (cerca de –70 mV) que os canais do tipo L. São, também, inativados mais rapidamente que os canais do tipo L (Fig. 16-6, painel superior).

Como os canais tipo L são mais abundantes, o foco a seguir será dado em suas funções e propriedades. A abertura dos canais de Ca^{++} resulta no aumento da condutância (g_{Ca}) e da corrente (i_{Ca}) de Ca^{++}, logo após a despolarização (Fig. 16-3). Como a $[Ca^{++}]_i$ é muito menor que a $[Ca^{++}]_e$ (Tabela 16-1), o aumento de g_{Ca} acarreta influxo de Ca^{++} até ser atingido o platô. Esse influxo de Ca^{++}, durante o platô, está envolvido com o acoplamento excitação-contração, como será descrito adiante (Capítulo 13).

Vários neurotransmissores e fármacos podem influenciar substancialmente a g_{Ca}. Norepinefrina (neurotransmissor adrenérgico), isoproterenol (agonista do receptor β-adrenérgico) e várias outras catecolaminas aumentam a g_{Ca}, enquanto que a acetilcolina (neurotransmissor parassimpático) diminui a g_{Ca}. O aumento do g_{Ca} por catecolaminas é o principal mecanismo pelo qual elas aumentam a contratilidade muscular cardíaca.



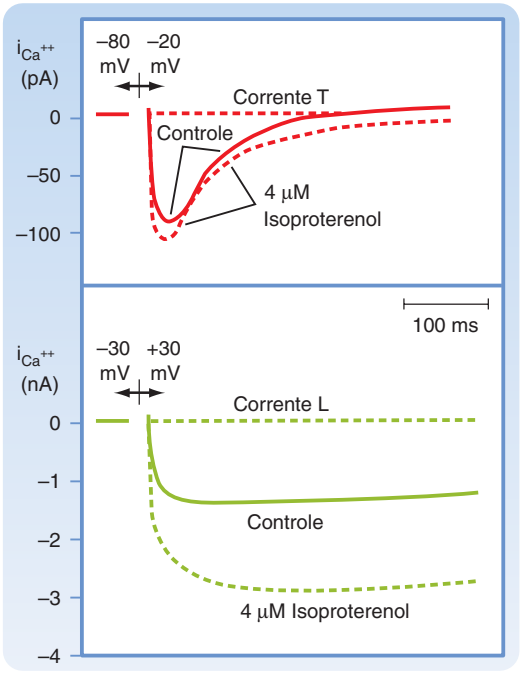
● **Figura 16-5.** Potenciais de ação registrados nas regiões epicárdica **(A)**, mesocárdica **(B)** e endocárdica **(C)** da parede livre do ventrículo esquerdo canino. As preparações foram mantidas na duração básica do ciclo (DBC) de 300 e 8.000 ms. (Extraído de Liu D-W *et al.*: Circ Res 72:671, 1993.)

Durante o platô (fase 2) do potencial de ação, o gradiente de concentração para o K^+ é, na prática, o mesmo que durante a fase 4. Entretanto, V_m é agora positivo. Assim, existe um grande gradiente que favorece o efluxo de K^+ (Fig. 16-3). Se durante o platô gk fosse igual à da fase 4, o efluxo de K^+ durante a fase 2 excederia por muitas vezes o influxo de Ca^{++}, e um platô sustentável não poderia ser conseguido. Contudo, como o V_m se aproxima e, em segida, atinge valores positivos perto do pico da despolarização, gk subitamente diminui (Fig. 16-8). A corrente de K^+ diminuída, associada à redução da gk, evita a perda excessiva de K^+ pela célula durante o platô.

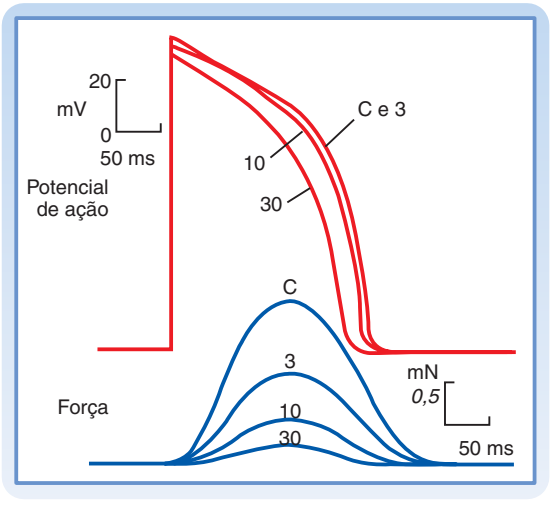
Essa redução da g_k tanto em valores positivos como em negativos baixos de V_m é chamada de **retificação para dentro.** A retificação para dentro é característica de vários canais de K^+, incluindo a corrente ik1 (Fig. 16-9). Para esses canais, grandes correntes de K^+ fluem em valores negativos de V_m (*i. e.*, gK é alta). Porém, quando V_m está próximo de 0 mV ou é positiva, como ocorre durante o platô (fase 2), ocorre pouco ou ne-

NA CLÍNICA

Antagonistas dos canais de Ca^{++} são substâncias que bloqueiam esses canais. Exemplos incluem os fármacos verapamil, amlodipina e diltiazem. Esses fármacos diminuem g_{Ca} e, assim, impedem o influxo de Ca^{++} para as células miocárdicas. Antagonistas do canal de Ca^{++} diminuem a duração do platô do potencial de ação e diminuem a força da contração cardíaca (Fig. 16-7). Antagonistas do canal de Ca^{++} também reduzem a contração do músculo liso vascular e, por isso, induzem vasodilatação generalizada. Essa resistência vascular diminuída reduz a tensão causada pela contração cardíaca que se opõe à propulsão do sangue dos ventrículos para o sistema arterial, como explicado, a seguir, no Capítulo 17. Por isso, fármacos vasodilatadores, tais como os antagonistas do canal de Ca^{++}, são frequentemente referidos como fármacos hipotensivos.

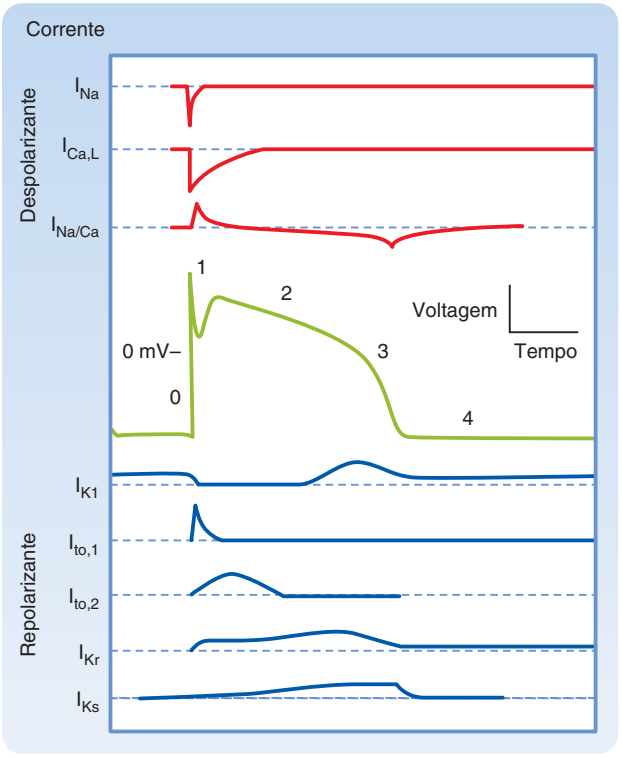


● **Figura 16-6.** Efeito do isoproterenol sobre as correntes de Ca^{++} conduzidas pelos canais de Ca^{++} tipo T **(painel superior)** e tipo L **(painel inferior)** em miócitos atriais. **Painel superior**, o potencial variou de –80 a –20 mV; **painel inferior**, o potencial variou de –30 a +30 mV. (Redesenhado de Bean BP: J Gen Physiol 86:1, 1985.)



● **Figura 16-7.** Efeitos do diltiazem, antagonista do canal de Ca^{++}, nos potenciais de ação (em milivolts) e forças contráteis isométricas (em milinewtons) registradas em músculo papilar isolado. As curvas foram registradas sob condições de controle (C) e em presença de diltiazem em concentrações de 3, 10 e 30 μmol/L. (Redesenhado de Hirth C et al.: J Mol Cell Cardiol 15:799, 1983.)

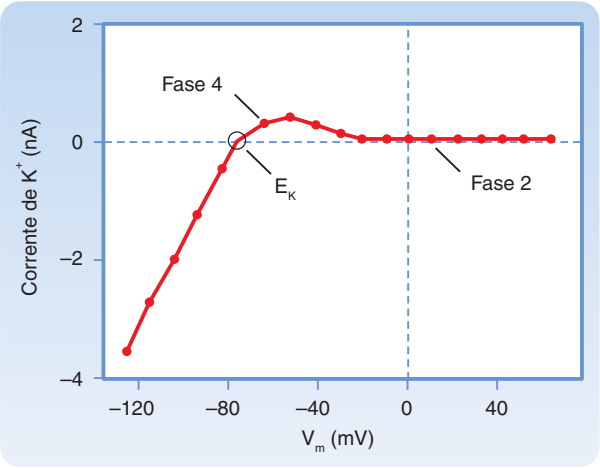
nhum fluxo na corrente de K^+ (*i. e.*, g_K é baixa). Assim, a g_k considerável que prevalece durante a fase 4 do potencial de ação cardíaco (Fig. 16-8) se deve, principalmente, aos canais i_{K1}, porém a corrente por esses canais diminui de forma significativa durante o platô (Fig 16-9).



● **Figura 16-8.** Variações nas correntes iônicas despolarizantes **(painéis superiores)** e repolarizantes durante as várias fases do potencial de ação na célula ventricular cardíaca de resposta rápida. As correntes de influxo incluem as rápidas de Na^+ e as tipo L de Ca^{++}. Correntes de efluxo são i_{K1}, i_{to} e as correntes retificadoras tardias de K^+, rápida (i_{Kr}) e lenta (i_{Ks}). (Redesenhado de Tomaselli G, Marbán E: Cardiovasc Res 42:270, 1990.)

Outros canais de K^+ participam da fase 2 do potencial de ação. Eles são caracterizados como canais **retificadores tardios (ik).** Eles permancem fechados durante a fase 4 e são ativados muito lentamente pelos potenciais que prevalecem no final da fase 0. Por conseguinte, a ativação desses canais tende a aumentar gradualmente gk durante a fase 2. Esses canais têm apenas papel minoritário durante a fase 2, mas contribuem para o processo de repolarização final (fase 3), como descrito a seguir. Com relação às suas velocidades de ativação, existem dois tipos de canais i_K. O canal de ativação mais lenta é designado canal **iK_s,** enquanto que o canal de ativação mais rápida é designado canal **i_{Kr}** (Fig. 16-8). A duração do potencial de ação nos miócitos de várias regiões do miocárdio ventricular é determinada, em parte, pela distribuição relativa desses canais.

O platô do potencial de ação persiste enquanto o efluxo de carga, transportada principalmente pelo K^+, é balanceado pelo influxo, em especial, de Ca^{++}. Os efeitos da alteração desse balanço são demonstrados pela ação do antagonista de canal de Ca^{++}, diltiazem, em preparação de músculo papilar isolado (Fig. 16-7). Com o aumento das concentrações de diltiazem a duração do platô de voltagem diminui. Por outro lado, a administração de certos antagonistas de canal de K^+ prologa substancialmente o platô.



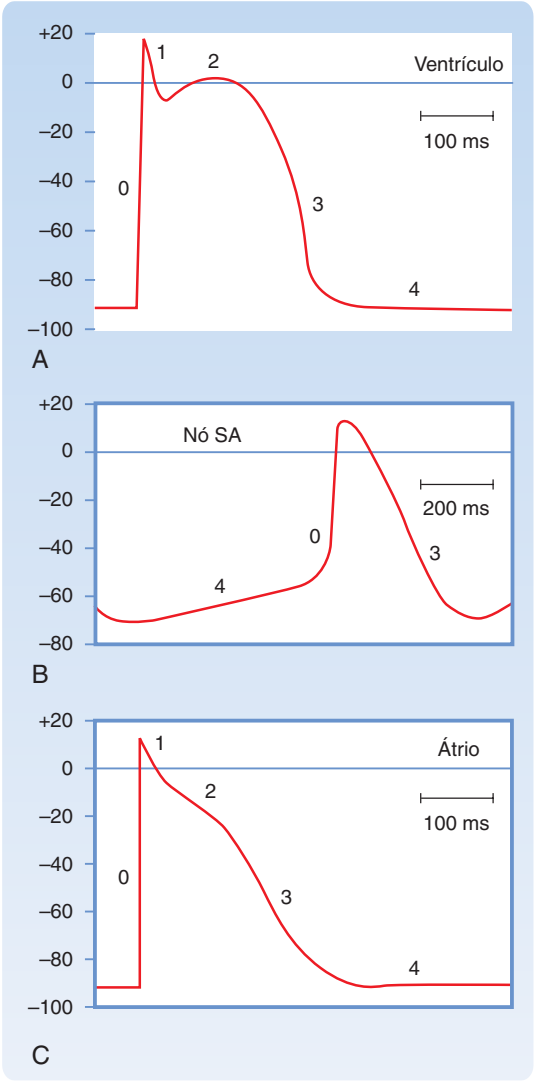
● **Figura 16-9.** Correntes de K^+ retificadoras para o interior registradas em miócito ventricular quando o potencial foi alterado do potencial estável a –80 mV para vários potenciais de teste. Valores positivos ao longo do eixo vertical representam correntes de efluxo; valores negativos representam correntes de influxo. As coordenadas de V_m do ponto onde a curva intercepta o eixo x (*círculo aberto*) é o potencial reverso; esse ponto denota o potencial de equilíbrio de Nernst (Ek), ponto em que as forças químicas e eletrostáticas são iguais. (Redesenhado de Giles WR, Imaizumi Y: J Physiol [Lond] 405:123, 1988.)

Geração da Repolarização Final (Fase 3)

O processo de repolarização final (fase 3) começa ao final da fase 2, quando o efluxo de K^+ da célula cardíaca começa a exceder o influxo de Ca^{++}. Como observado, pelo menos três correntes de K^+ para o exterior da célula (i_{to}, i_K e i_{K1}) contribuem para a repolarização final (fase 3) da célula cardíaca (Figs. 16-3 e 16-8).

A corrente transiente de efluxo (i_{to}) e as correntes retificadoras tardias (i_{Kr} e i_{Ks}) ajudam a iniciar a repolarização. Essas correntes são, portanto, determinantes importantes da duração do platô. Por exemplo, a duração do platô é muito menor nos mióciotos atriais que nos ventriculares (Fig. 16-10) devido à magnitude de i_{to}, durante o platô, ser maior nos primeiros. Como já notado, a duração do potencial de ação nos miócitos ventriculares varia de acordo com a localização desses miócitos nas paredes ventriculares (Fig. 16-5). As correntes i_{to} e retificadora tardia (i_K) são as principais responsáveis por essas diferenças. Nos miócitos endocárdicos, nos quais a duração do potencial de ação é menor, a magnitude de i_K é maior. O oposto aplica-se aos miócitos do mesocárdio. A magnitude de i_K e a duração do potencial de ação são intermediárias nos miócitos epicárdicos.

A corrente retificadora de influxo de K^+, i_{K1}, não participa da iniciação da repolarização porque a condutância desses canais é muito pequena, em face da variação dos valores de V_m que prevalecem durante o platô. Entretanto, os canais i_{K1} contribuem, significativamente, para a velocidade de repolarização, uma vez que a fase 3 tenha início. À medida que V_m fica cada vez mais negativo, durante a fase 3, a condutância dos canais que carregam a corrente i_{K1} diminui progressivamente e, assim, acelera a repolarização (Fig. 16-3).



● **Figure 16-10.** Potenciais de ação típicos (em milivolts) registrados em células no ventrículo **(A)**, no nó SA **(B)** e no átrio **(C)**. Note que o tempo de calibração em **B** difere daquele de **A** e **C**. (Extraído de Hoffman BF, Cranefield PF: Electrophysiology of the Heart. New York, McGraw-Hill, 1960.)

Restauração das Concentrações Iônicas (Fase 4)

O vazamento contínuo de Na^+ para dentro da célula, rápido durante a fase 0 e mais lento ao longo do ciclo cardíaco, despolarizaria gradualmente a voltagem de repouso da membrana, não fosse pela **Na^+,K^+-ATPase,** localizada na membrana celular (Capítulo 1). De forma similar, a maior parte do excesso de íons Ca^{++} que entra na célula, principalmente durante a fase 2, é eliminada pelo $3Na^+$-$1Ca^{++}$ antiportador, que troca 3 íons Na^+ por 1 íon Ca^{++}. Entretanto, alguns dos íons Ca^{++} são eliminados pela bomba de Ca^{++} energizada pelo ATP.

Potenciais de Ação de Resposta Lenta

Como descrito antes, os potenciais de ação de resposta lenta (Fig. 16-1, *A*) consistem em quatro componentes principais: despolarização (fase 0), repolarização parcial inicial (fase 1), platô (fase 2) e repolarização final

(fase 3). Entretanto, nos potenciais de ação de resposta lenta (Fig. 16-1, *B*) a despolarização é bem menos rápida, não há repolarização inicial (fase 1), o platô é menos longo e não tão estável e a transição do platô para a repolarização final é menos distinta.

O bloqueio com tetrodotoxina dos canais rápidos de Na^+, nas fibras de resposta rápida, pode gerar respostas lentas sob condições apropriadas. O potencial de ação na fibra de Purkinje, mostrado na Figura 16-11, claramente exibe os dois tipos de resposta. No controle (A), o típico potencial de ação de resposta rápida mostra um pico proeminente, como resultado de i_{to} que separa a despolarização do platô. Nos potenciais de ação B a E, quantidades progressivamente maiores de tetrodotoxina produzem o bloqueio gradual dos canais de Na^+ rápidos. A despolarização e o pico ficam progressivamente menos proeminentes nos potenciais de ação B a D. No potencial de ação E, o pico desaparece e a despolarização é muito gradual; esse potencial de ação lembra uma típica resposta lenta.

Certas células no coração, especialmente as nos nódulos SA e AV, exibem potenciais de ação de resposta lenta. Nessas células a despolarização é produzida principalmente pelo influxo de Ca^{++} pelos canais de Ca^{++} do tipo L, em vez do influxo de Na^+ pelos canais rápidos de Na^+. A repolarização é produzida nessas fibras pela inativação dos canais de Ca^{++} e pelo aumento da condutância do K^+ pelos canais i_{K1} e i_K (Fig. 16-3).

CONDUÇÃO NAS FIBRAS CARDÍACAS

Um potencial de ação passando ao longo de fibra muscular cardíaca é propagado por circuitos locais de correntes, de forma similar às fibras nervosas e esqueléticas (Capítulo 5). Quando a onda de despolarização alcança a extremidade da célula, o impulso é conduzido às células adjacentes através das junções comunicantes (Capítulo 2). Os impulsos passam com maior facilidade ao longo do comprimento da célula (isotrópico) que lateralmente, de célula a célula (anisotrópico), porque as junções comunicantes ficam localizadas, em sua maioria, nas extremidades das células. Esses canais apresentam permeabilidade não seletiva a íons e resistência elétrica baixa, o que permite que as correntes iônicas passem de uma célula para outra. A resistência elétrica das junções comunicantes é semelhante à do citoplasma. O fluxo de cargas de célula a célula segue os princípios dos circuitos locais de corrente e, portanto, permite a propagação intercelular do impulso.

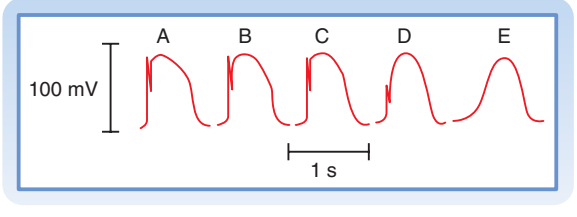
Condução da Resposta Rápida

As características da condução diferem das fibras de resposta rápida para as de lenta. Nas fibras de resposta rápida os canais rápidos de Na^+ são ativados quando o potencial transmembrana de região varia subitamente do valor em repouso de cerca de –90 mV para o limiar de excitação de cerca de –65 mV. A corrente de Na^+, para o interior, rapidamente despolariza a célula nesse ponto. Esse trecho da fibra subsequentemente passa a ser parte da zona despolarizada e, como consequência, o limite dessa zona se move para diante. O mesmo processo começa no novo limite. Esse processo se repete continuamente e o limite se move ao longo da fibra, como uma onda de despolarização (Fig. 16-12).

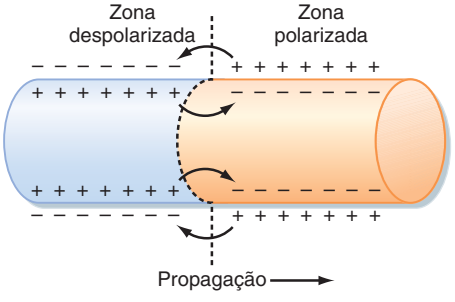
A velocidade da condução ao longo da fibra varia de forma diretamente proporcional à amplitude do potencial de ação e à velocidade da alteração do potencial (dV_m/dt) durante a fase 0. A amplitude do potencial de ação é igual à diferença entre as regiões totalmente despolarizadas e as totalmente polarizadas no interior da célula. A magnitude da corrente local é proporcional a essa diferença de potencial (Capítulo 5). Como essas correntes modificam o potencial na zona de repouso em direção ao limiar, elas são estímulos locais que despolarizam as porções adjacentes em repouso da fibra até seu potencial limiar. Quanto maior a diferença de potencial entre as regiões despolarizadas e polarizadas (*i. e.*, quanto maior a amplitude do potencial de ação), mais efetivos será os estímulos locais na despolarização de partes adjacentes da membrana, e mais rapidamente a onda de despolarização se propaga ao longo da fibra.

A velocidade da modificação do potencial durante a fase 0 é também determinante importante da velocidade de condução. Se a porção ativa da fibra se despolariza gradualmente, as correntes locais entre a região em repouso e as regiões vizinhas em despolarização são pequenas. A região em repouso, adjacente à zona ativa, é despolarizada de forma gradual e, consequentemente, mais tempo é necessário para que cada novo trecho da fibra atinja o limiar. Isso permite que alguns canais de Na^+ sejam inativados.

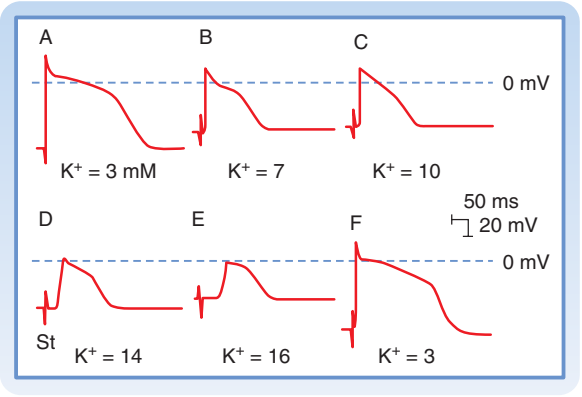
O potencial de repouso da membrana também é determinante importante da velocidade de condução. Variações do potencial de repouso da membrana influenciam tanto a amplitude do potencial de ação como a inclinação da despolarização, que, por sua vez, altera a velocidade de condução (Fig. 16-13). A despolarização do V_m leva à inativação dos canais rápidos de Na^+ que, por sua vez, diminui a amplitude do potencial de ação e a



● **Figura 16-11.** Efeito da tetrodotoxina que bloqueia os canais rápidos de Na^+ em potenciais de ação registrados em fibra de Purkinje. A concentração de tetrodotoxina foi de 0 M em A, 3×10^{-8} M em B, 3×10^{-7} M em C, e 3×10^{-6} M em D e em E; E foi registrado após D. (Redesenhado de Carmeliet E, Verellcke J: Pflügers Arch 313:300, 1969.)



● **Figure 16-12.** O papel de correntes locais na propagação de onda de excitação ao longo da fibra cardíaca.



● **Figura 16-13.** Efeito das variações da $[K^+]_e$ nos potenciais de ação transmembrana registrados em fibra de Purkinje. O artefato do estímulo (St) aparece como um pico bifásico à esquerda da despolarização do potencial de ação. As linhas horizontais perto dos picos dos potenciais de ação representam 0 mV. Quando $[K^+]_e$ é 3 mM (A e F), o V_m de repouso é –82 mV e a inclinação da despolarização é íngreme. Ao final da fase 0, a despolarização atinge o valor de 30 mV. Portanto, a amplitude do potencial de ação é de 112 mV. A distância do artefato do estímulo, para o início da fase 0, é inversamente proporcional à velocidade de condução. Quando $[K^+]_e$ aumenta gradualmente para 16 mM (B a E), o V_m de repouso fica progressivamente menos negativo. Ao mesmo tempo, a amplitude e a duração dos potenciais de ação e a rapidez da despolarização diminuem. Como consequência, a velocidade de condução diminui progressivamente. Em $[K^+]_e$ de 14 a 16 mM (D e E), o V_m de repouso atinge níveis suficientes para inativar todos os canais rápidos de Na^+ e deixar os característicos potenciais de ação de resposta lenta. (Adaptado de Myerburg RJ, Lazzara R: em Fisch E [ed]: Complex Electrocardiography. Philadelphia, FA Davis, 1973.)

NA CLÍNICA

A maioria das alterações experimentais induzidas no potencial transmembrana, mostradas na Figura 16-13, também ocorre no tecido cardíaco de pacientes com doença arterial coronariana. Quando o fluxo sanguíneo de região do miocárdio diminui, o suprimento de O_2 e substratos metabólicos entregues aos tecidos isquêmicos é insuficiente. A Na^+,K^+-ATPase, na membrana dos miócitos cardíacos, requer considerável energia metabólica para as trocas transmembranares normais de Na^+ e K^+. Quando o fluxo de sangue é inadequado, a atividade da Na^+,K^+-ATPase é abolida e os miócitos isquêmicos ganham excesso de Na^+ e perdem K^+ para o espaço intersticial circundante. Consequentemente, a $[K^+]_e$ no fluido extracelular, em torno dos miócitos isquêmicos, fica elevada. Assim, os miócitos são afetados pela $[K^+]_e$ elevada da mesma forma que os miócitos descritos na Figura 16-13. Tais alterações da $[K^+]_e$ podem perturbar, de forma importante, o ritmo e a condução cardíacos.

velocidade da despolarização e, como consequência, a velocidade de condução é reduzida. Além das $[K^+]_e$, a excitação prematura de célula que não foi repolarizada por completo também resulta no decréscimo da velocidade de condução. Isso também reflete o fato de que quando V_m é despolarizado, mais canais rápidos de Na^+ são inativados e, portanto, apenas uma fração dos canais de Na^+ está disponível para conduzir a corrente de Na^+ para dentro da célula durante a fase 0.

Condução da Resposta Lenta

Circuitos locais (Fig. 16-12) também se propagam na resposta lenta; as características dessa condução diferem quantitativamente da resposta rápida. O potencial limiar é de cerca de –40 mV para a resposta lenta, e a condução é muito mais lenta que na resposta rápida. As velocidades de condução da resposta lenta, nos nódulos SA e AV, são de cerca de 0,02 a 0,1 m/s. As velocidades de condução da resposta rápida são de cerca de 0,3 a 1 m/s para células miocárdicas e 1 a 4 m/s para fibras condutoras especializadas (Purkinje) nos ventrículos. Respostas lentas são mais facilmente bloqueadas que as respostas rápidas; ou seja, a condução cessa antes que o impulso alcance o final da fibra miocárdica. Além disso, fibras de resposta rápida podem responder a frequências de repetição muito maiores que as fibras de resposta lenta.

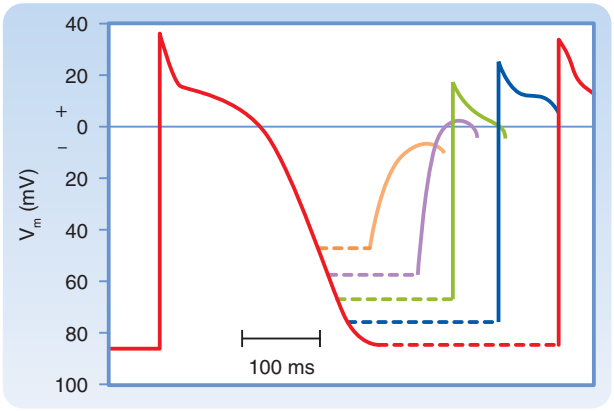
EXCITABILIDADE CARDÍACA

Devido ao rápido desenvolvimento de marcapassos artificiais e outros dispositivos eletrônicos para a correção de distúrbios do ritmo cardíaco, o conhecimento detalhado da excitabilidade cardíaca é essencial. As características da excitabilidade dos vários tipos de células cardíacas diferem consideravelmente, dependendo se os potenciais de ação são de resposta lenta ou rápida.

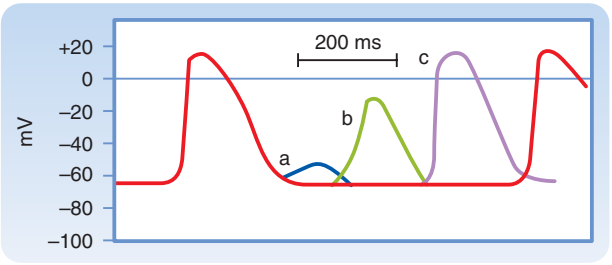
Resposta Rápida

Uma vez que a resposta rápida é iniciada, a célula não é mais excitável até que seja parcialmente repolarizada (Fig. 16-1, *A*). O intervalo do início da despolarização até a fibra ser capaz de conduzir novo potencial de ação é chamado de período refratário efetivo. Na resposta rápida, esse período se estende do começo da fase 0 até o ponto, na fase 3, no qual a repolarização alcança cerca de –50 mV (fase 3 na Fig. 16-1, *A*). Em torno desse valor de V_m muitos dos canais rápidos de Na^+ já transitaram do estado inativo para o fechado. Entretanto, a fibra não é totalmente excitável até que tenha sido completamente repolarizada. Antes da repolarização completa (*i. e.*, durante o período refratário relativo) um potencial de ação só poderá ser incitado se o estímulo for mais forte que o estímulo que poderia produzir resposta durante a fase 4.

Quando uma resposta rápida é induzida durante o período refratário relativo de excitação prévia, suas características variam com o potencial de membrana que existe no momento da estimulação (Fig. 16-14). Quanto mais tarde no período refratário relativo, a fibra é estimulada, maior o aumento na amplitude da resposta e na velocidade de despolarização, porque o número de canais rápidos recuperados da inativação aumenta à medida que a repolarização procede. Como consequência, a velocidade de propagação também aumenta quanto



● **Figura 16-14.** Variações da amplitude do potencial de ação e da velocidade de despolarização em potenciais de ação provocados em diferentes estágios do período refratário relativo da excitação precedente. (Redesenhado de Rosen MR et al.: Am Heart J 88:380, 1974.)



● **Figura 16-15.** Efeitos da excitação, a vários tempos, após o início de potencial de ação em fibra de resposta lenta. Nessa fibra, a excitação que ocorra em ponto avançado da fase 3 (ou inicial da fase 4) induz pequena resposta (local) não propagável (a). Avançando na fase 4, uma resposta propagada (b) pode ser induzida, mas sua amplitude é pequena e a inclinação da despolarização não tão aguda; essa resposta é conduzida muito lentamente. Ainda mais tardiamente na fase 4, a excitabilidade total é recuperada e a resposta (c) apresenta características normais. (Modificado de Singer DH et al: Prog Cardiovasc Dis 24:97, 1981.)

mais tarde no período refratário relativo, a fibra é estimulada. Uma vez que a fibra é completamente repolarizada a resposta é constante, não importando em que momento da fase 4 o estímulo é aplicado.

Resposta Lenta

Nas fibras de resposta lenta o período refratário relativo frequentemente se estende além da fase 3 (Fig. 16-1, *B*). Mesmo após a célula estar completamente repolarizada pode ser difícil produzir resposta propagada por algum tempo. Essa característica das fibras de resposta lenta é chamada de refratariedade pós-repolarização.

Potenciais de ação induzidos durante a fase inicial do período refratário relativo são pequenos, e a velocidade de despolarização não é muito alta (Fig. 16-15). A amplitude e a velocidade de despolarização são aumentadas progressivamente à medida que os potenciais de ação são induzidos mais tardiamente no período refratário relativo. A recuperação da excitabilidade total é muito mais lenta que na resposta rápida. Impulsos que ocorrem cedo no período refratário relativo são conduzidos com maior lentidão que os que ocorrem tardiamente nesse período. Os períodos refratários longos também levam a bloqueios da condução. Mesmo quando respostas lentas ocorrem repetidamente em baixa frequência a fibra pode ser capaz de conduzir apenas uma fração desses impulsos; por exemplo, em certas condições apenas impulsos alternados podem ser propagados (ver adiante).

NA CLÍNICA

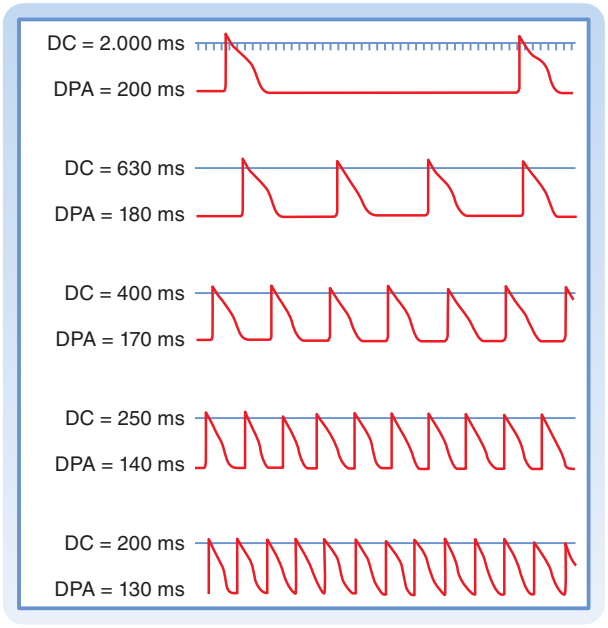
Em um paciente com despolarizações prematuras ocasionais (Fig. 16-32), o momento de ocorrência desses batimentos precoces pode determinar sua consequência clínica. Se ocorrem tardiamente, no período refratário relativo da despolarização precedente, ou após a repolarização total, a despolarização prematura provavelmente não tem consequências. Porém, se as despolarizações prematuras se originarem no início do período refratário relativo dos ventrículos a condução do impulso prematuro, a partir do seu sítio de origem, será lenta e, por conseguinte, a reentrada ocorre mais facilmente. Se essa reentrada for irregular (*i. e.*, se sobrevém fibrilação ventricular), o coração não poderá bombear eficientemente, o que pode resultar em morte.

EFEITOS DA DURAÇÃO DO CICLO

A duração do ciclo refere-se ao tempo entre os potenciais de ação sucessivos. Mudanças na duração do ciclo alteram a duração do potencial de ação nas células cardíacas (Figs. 16-15 e 16-6) e, portanto, mudam seus períodos refratários. Consequentemente, alterações da duração do ciclo são com frequência fatores importantes na iniciação ou terminação de certas arritmias (ritmos cardíacos irregulares).

As variações da duração do potencial de ação produzidas pelas reduções gradativas na duração do ciclo de 2.000 a 200 ms em fibras de Purkinje são mostradas na Figura 16-16. Note que à medida que a duração do ciclo diminui a duração do potencial de ação é também reduzida. Essa correlação direta entre a duração do potencial de ação e a do ciclo é mediada por alterações na g_K que envolvem pelo menos dois tipos de canais de K^+, os que conduzem as correntes retificadoras tardias de K^+, i_{Kr} e i_{Ks} e os que conduzem a corrente de K^+ transiente de efluxo, i_{to}.

A corrente i_K é ativada em valores de V_m próximos a zero, mas é uma ativação lenta, que permanece ativa por centenas de milissegundos e, também, é inativada muito lentamente. Consequentemente, como a duração do ciclo básico diminui, cada potencial de ação tende a ocorrer mais cedo no período de inativação da corrente i_K, iniciada pelo potencial de ação precedente. Portanto, quanto mais curto o ciclo básico, maior a corrente de K^+ de efluxo durante a fase 2 e, portanto, mais curta a duração do potencial de ação.



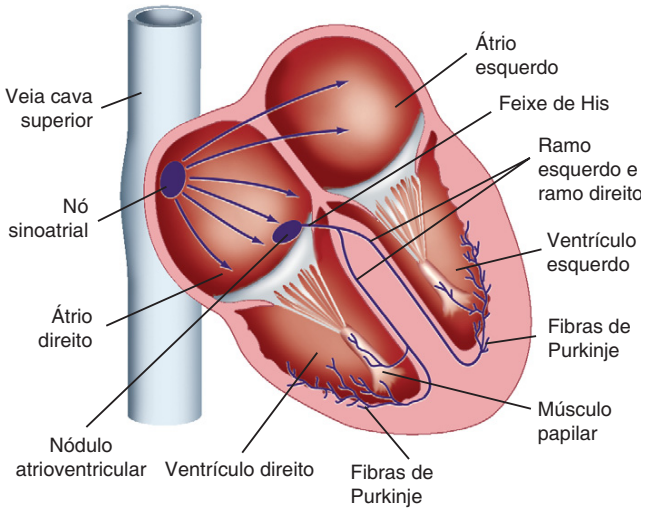
● **Figura 16-16.** Efeito das variações da duração do ciclo (DC) na duração do potencial de ação (DPA) de fibras de Purkinje. (Modificado de Singer D, Ten Eick RE: Am J Cardiol 28:381, 1971.)

A corrente i_{to} também influencia a relação entre a duração do ciclo e a do potencial de ação. Essa corrente é também ativada quando o potencial é próximo de zero, e sua magnitude varia na proporção inversa da duração do ciclo cardíaco. Portanto, à medida que o ciclo diminui, o consequente aumento da corrente de K^+ de efluxo reduz o platô.

EXCITAÇÃO NATURAL DO CORAÇÃO E O ELETROCARDIOGRAMA

A excitação do coração ocorre normalmente de forma ordenada, o que permite o bombeamento efetivo do sangue. Essa excitação ordenada ocorre pelo sistema de condução do coração (Fig. 16-17). O nódulo SA é o marca-passo do coração e inicia a distribuição dos potenciais de ação pelos átrios. Essa distribuição da excitação alcança o nódulo AV, onde a condução é retardada de tal sorte que a contração atrial possa ocorrer e os ventrículos sejam adequadamente enchidos. A excitação, em seguida, se espalha rapidamente pelos ventrículos, via fibras de Purkinje, de forma que os miócitos ventriculares possam contrair coordenadamente. A seguir, as propriedades de cada componente do sistema de condução cardíaco são descritas.

O sistema nervoso autônomo controla vários aspectos da função cardíaca, tais como frequência cardíaca e força de contração. Entretanto, a função cardíaca não requer inervação intacta. Em realidade, um paciente de transplante cardíaco cujo coração é completamente desnervado ainda pode se adaptar bem a situações de estresse. A capacidade do coração transplantado, desnervado, de adaptar-se à mudança de condições deve-se a certas propriedades intrínsecas do tecido cardíaco, especialmente seu automatismo.



● **Figura 16-17.** Sistema de condução cardíaco.

As propriedades de **automatismo** (capacidade de gerar sua própria contração) e **ritmicidade** (a regularidade da atividade marca-passo) permitem que o coração perfundido bata mesmo quando completamente removido do corpo. O batimento cardíaco vertebrado é miogênico em sua origem. Se a vasculatura coronariana de um coração seccionado é perfundida artificialmente com sangue ou com solução eletrolítica oxigenada, contrações cardíacas rítmicas podem persistir por várias horas. Pelo menos algumas células nos átrios e nos ventrículos podem iniciar as contrações; tais células residem principalmente nos tecidos nodais ou nas fibras de condução especializadas do coração.

Nódulo Sinoatrial

Como já notado, a região do coração dos mamíferos que comumente gera impulsos com maior frequência é o nódulo SA, que é o principal marca-passo cardíaco. O mapeamento detalhado dos potenciais elétricos na superfície do átrio direito revela que dois ou três sítios de automatismo, localizados a 1 ou 2 cm do nódulo SA, compõem com este um complexo marca-passo atrial. Em outros momentos, o local da excitação mais primária muda de *locus* a *locus*, dependendo de certas condições, tais como o nível de atividade neural autônoma.

Em humanos, o nódulo SA tem cerca de 8 mm de comprimento e 2 mm de espessura, e se localiza posteriormente em uma prega na junção entre a veia cava superior e o átrio direito. A artéria do nódulo sinoatrial corre ao longo do centro do nódulo. O nódulo SA contém dois tipos principais de células: (1) células pequenas e redondas, com poucas organelas e miofibrilas, e (2) células longas e finas de aparência intermediária entre as células redondas e as células miocárdicas atriais "comuns". As células redondas são, provavelmente, células marca-passo; as delgadas provavelmente conduzem os impulsos no interior do nódulo e para as margens nodais.

Um potencial de ação transmembrana típico registrado em célula do nódulo SA é mostrado na Figura 16-10, *B*. Quando comparado com o potencial transmembrana registrado em célula miocárdica ventricular (Fig. 16-10, *A*), o potencial de repouso na célula nodal é usualmente menos negativo, a velocidade de despola-

rização menor (fase 0), o platô não-sustentável e a repolarização (fase 3) mais gradual. Essas características são atributos da resposta lenta. Como nas células que apresentam resposta lenta, a tetrodotoxina (que bloqueia a corrente rápida de Na^+) não tem qualquer influência no potencial de ação do nódulo SA porque a despolarização não é produzida por corrente de Na^+ intracelular pelos canais rápidos.

O potencial transmembrana durante a fase 4 é muito mais negativo nas células automáticas do nódulo SA (e AV) que nos miócitos atriais ou ventriculares, porque as células nodais não têm os canais de K^+ tipo i_{K1} (corrente retificadora de influxo). Portanto, a proporção entre g_K e g_{Na} é muito menor nas células nodais que nos miócitos. Logo, durante a fase 4, V_m se desvia muito mais do potencial de equilíbrio de K^+ (E_K) nas células nodais que nos miócitos.

A principal característica da célula marca-passo e que a distingue das demais discutidas antes refere-se à fase 4. Nas células não-automáticas o potencial permance constante durante essa fase, enquanto que a fibra marca-passo é caracterizada por lenta despolarização diastólica ao longo da fase 4. Essa despolarização ocorre com velocidade uniforme até que o limiar seja atingido e um potencial de ação seja, então, disparado.

A frequência de uma célula marca-passo pode variar em função de alterações (1) da velocidade de despolarização, durante a fase 4, (2) da negatividade máxima durante a fase 4 ou (3) do limiar de excitação (Fig. 16-18). Quando a velocidade lenta da despolarização diastólica é aumentada, o limiar de excitação é atingido mais rapidamente e a frequência cardíaca aumenta. O aumento do limiar de excitação atrasa o começo da fase 0 e a frequência cardíaca é reduzida. De forma similar, quando o potencial negativo máximo é aumentado, mais tempo é necessário para que o limiar de excitação seja atingido quando a velocidade de repolarização na fase 4 permanece inalterada, e a frequência cardíaca então diminui.

Bases Iônicas da Automaticidade

Diversas correntes iônicas contribuem para a despolarização diastólica lenta que ocorre caracteristicamente apenas nas células automáticas do coração. Nas células marca-passo do nódulo SA pelo menos três correntes medeiam a despolarização diastólica lenta: (1) a corrente de efluxo de K^+, i_K; (2) a corrente intracelular induzida pela hiperpolarização, i_f, e (3) a corrente de influxo de Ca^{++}, i_{Ca} (Fig. 16-19).

A atividade repetitiva da célula marca-passo começa com a corrente de K^+ retificadora tardia, i_K. O efluxo de K^+ tende a repolarizar a célula após a despolarização. O K^+ continua a se mover para fora, bem além do tempo da repolarização máxima, mas seu efluxo diminui ao longo da fase 4 (Fig. 16-19). À medida que a corrente diminui, sua oposição aos efeitos despolarizantes das duas corrente de influxo (i_f e i_{Ca}) também diminui. A despolarização diastólica progressiva é mediada por duas correntes de influxo, i_f e i_{Ca}, que se opõem ao efeito repolarizante da corrente de efluxo, i_K.

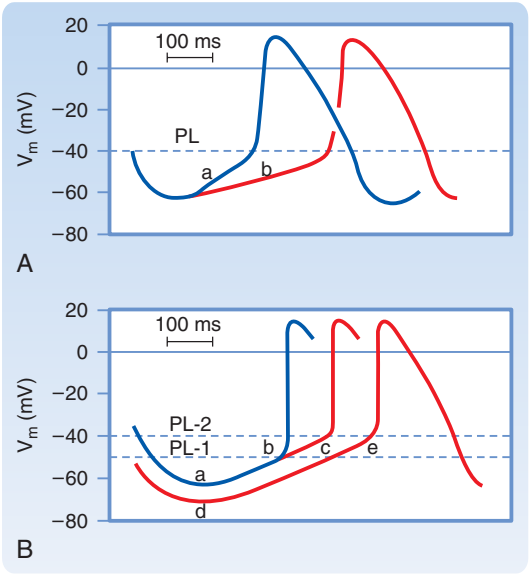
A corrente de influxo i_f é ativada próximo ao fim da repolarização e depende, principalmente, da passagem de Na^+ por canais específicos, diferentes dos canais rápidos de Na^+. A corrente foi apelidada de "curiosa" porque seus descobridores não esperavam detectar uma corrente de influxo de Na^+ em células marca-passo

NA CLÍNICA

Normalmente, a frequência da atividade do marca-passo é controlada pelas duas divisões do sistema autônomo. A atividade nervosa simpática aumentada pela liberação de norepinefrina eleva a frequência cardíaca, principalmente pelo aumento da velocidade da despolarização diastólica lenta. Esse mecanismo de elevação da frequência cardíaca ocorre durante o exercício físico, ansiedade ou em certas doenças, tais como febres decorrentes de doenças infecciosas.

A atividade vagal aumentada, via liberação de acetilcolina, reduz a frequência cardíaca pela hiperpolarização da membrana da célula marca-passo e reduzindo a velocidade da despolarização diastólica lenta. Esses mecanismos de decréscimo da frequência cardíaca ocorrem quando a atividade vagal predomina sobre a atividade simpática. Exemplo extremo é a síncope vasovagal, breve período de tontura ou de perda de consciência, causado por surto intenso de atividade vagal. Esse tipo de síncope é resposta reflexa à dor ou a certos estímulos psicológicos.

Variações da atividade neural autônoma geralmente não alteram a frequência cardíaca pela alteração da V_m limiar nas células marca-passo. No entanto, certos fármacos antiarrítmicos, tais como quinidina e procainamida, elevam o potencial limiar das células automáticas para níveis menos negativos.



● **Figura 16-18.** Mecanismos envolvidos nas variações da frequência dos disparos marca-passo. Em **A,** a redução da velocidade (de a para b) da despolarização lenta diastólica diminui a frequência dos disparos. Em **B,** o aumento no potencial limiar (de PL-1 para PL-2) ou o aumento da magnitude do potencial diastólico máximo (de a para d) também diminui a frequência de disparos. (Adaptado de Hoffman BF, Cranefield PF: Electrophysiology of the Heart. New York, McGraw-Hill, 1960.)

NO NÍVEL CELULAR

A corrente "f" (i_f) nas células cardíacas do nódulo SA é ativada pela hiperpolarização e controlada por nucleotídeos cíclicos, sendo portanto chamada HCN*. Há quatro canais, membros da família de genes *HCN,* e tais canais são encontrados em neurônios do sistema nervoso central que geram potenciais de ação repetitivamente. O segmento transmembrana 4 (S_4) tem vários aminoácidos com carga positiva que agem como sensores de voltagem, como ocorre nos canais de Na^+,K^+ e Ca^{++} controlados por voltagem. O canal expresso de forma dominante no coração deriva do gene *HCN4*. Mutações em aminoácidos do segmento S_4 e no segmento de conexão entre S_4 e S_5 causam alterações acentuadas na ativação dependente de voltagem, de tal sorte que uma hiperpolarização maior é necessária para abrir o canal. Esse efeito é semelhante ao da acetilcolina, e foi proposto que a ocorrência de tais mutações no coração humano poderiam ser responsáveis pelas síndromes da bradicardia sinusal e da síndrome da doença sinusal.

*Nota do Tradutor: Sigla do inglês para *hyperpolarization and gated by cyclic nucleotides*.

NA CLÍNICA

Outras regiões do coração, além do nó SA, podem iniciar batimentos em circunstâncias especiais. Tais sítios são chamados de *foci* ectópicos ou marca-passos ectópicos. *Foci* ectópicos podem atuar como marca-passos quando (1) sua própria ritmicidade é estimulada, (2) a ritmicidade dos marca-passos primários é deprimida ou (3) todas as vias de condução entre o *focus* ectópico e as regiões de maior ritmicidade são bloqueadas. Marca-passos ectópicos podem atuar como mecanismo de segurança quando o marca-passo normal falha. Entretanto, se um centro ectópico produz potencial quando o centro marca-passo normal ainda funciona, a atividade ectópica pode induzir distúrbios esporádicos de ritmo, tais como despolarizações prematuras, ou distúrbios contínuos do ritmo, tais como taquicardias paroxísticas (ver seção adiante).

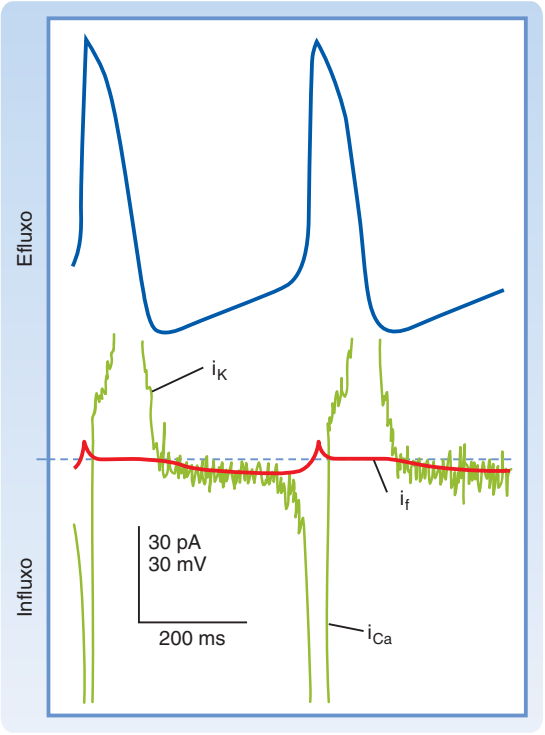


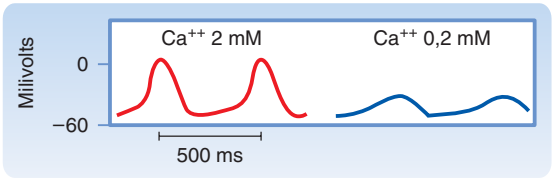
Figura 16-19. As variações do potencial transmembrana **(metade superior)** que ocorrem nas células do nódulo SA são produzidas por três correntes principais **(metade inferior):** (1) a corrente i_{Ca}; (2) a corrente de influxo induzida pela hiperpolarização, i_f; e (3) a corrente de efluxo de K^+, i_K. O traço fino e irregular, em verde, mostra a corrente efetiva na membrana e uma linha temporal aproximada da (1) corrente de efluxo de K^+ repolarizadora, i_K, (2) da corrente de influxo induzida pela hiperpolarização, i_f e (3) da corrente de Ca^{++} tipo L, i_{Ca}. A linha grossa, em vermelho, no traçado da corrente indica a magnitude e a direção estimada de i_f. (Redesenhado de van Ginneken ACG, Giles W: J Physiol 434:57, 1991.)

ao final da repolarização. Essa corrente é ativada à medida que a membrana fica hiperpolarizada além de –50 mV. Quanto mais negativo o potencial da membrana nessa fase, maior a ativação de i_f.

A segunda corrente responsável pela despolarização diastólica é a corrente de Ca^{++}, i_{Ca}. Essa corrente é ativada próximo ao fim da fase 4, à medida que o potencial transmembrana chega a valores ao redor de –55 mV (Fig. 16-19). Uma vez que os canais de Ca^{++} são ativados, o influxo desse íon aumenta. Tal influxo acelera a intensidade da despolarização diastólica que, então, leva à fase ascendente do potencial de ação. A redução na $[Ca^{++}]_e$ (Fig. 16-20) ou a adição de antagonistas de canal de Ca^{++} diminui a amplitude do potencial de ação e a velocidade de despolarização diastólica lenta nas células do nódulo SA. Evidências recentes indicam que correntes adicionais de íons, incluindo corrente estável de influxo (de fundo) de Na^+ (i_{Na}), corrente de Ca^{++} tipo T e corrente de troca de Na/Ca provocada pela liberação espontânea de Ca^{++} do retículo sarcoplasmático (RS), podem também estar envolvidas na função marca-passo. Essas observações ilustram as vias convergentes de sustentação dessa função vital.*

Os neurotransmissores autonômicos afetam o automatismo, por meio da variação das correntes iônicas na membrana. Os transmissores adrenérgicos aumentam todas as três correntes envolvidas no automatismo do nódulo SA. Para aumentar a intensidade da despolarização diastólica, o aumento de i_f e i_{Ca} pelos transmissores adrenérgicos deve exceder o aumento de i_K pelos mesmos transmissores.

*As bases iônicas do automatismo nas células marca-passo do nódulo AV lembram as das células do nódulo SA. Mecanismos similiares também explicam o automatismo nas fibras ventriculares de Purkinje, exceto que em vez de i_{Ca} é a corrente rápida de Na^+ que está envolvida. Além disso, uma corrente de K^+ dependente de voltagem e tempo, no lugar de uma corrente de influxo, i_f, induzida por hiperpolarização parece mediar a despolarização diastólica lenta; entretanto, esses pontos ainda precisam ser esclarecidos.



● **Figura 16-20.** Potenciais de ação transmembrana registrados em célula marca-passo do nódulo SA. A concentração de Ca^{++} do meio foi reduzida de 2 para 0,2 mM. (Modificado de Kohlhardt M et al.: Basic Res Cardiol 71:17, 1976.)

NA CLÍNICA

Se um *focus* ectópico, em um dos átrios, subitamente começa a disparar em frequência alta (p. ex., 150 impulsos/min.) em indivíduo com frequência cardíaca normal de 70 batimentos/min., o sítio ectópico passa a ser o marca-passo de todo o coração. Se esse *focus* ectópico, subitamente, para de disparar, o nódulo SA permanecerá quiescente por breve período devido à superatividade supressiva. O intervalo entre o fim do período de superatividade até que o nódulo SA retome os disparos é chamado de tempo de recuperação do nódulo sinusal. Em pacientes com a síndrome da doença sinusal o tempo de recuperação do nódulo sinusal é prolongado. O consequente período de assistolia (ausência de batimento cardíaco) pode levar à perda de consciência.

A hiperpolarização induzida pela acetilcolina liberada pelas terminações do nervo vago no coração é produzida pela ativação de canais de K^+ específicos, os canais de K^+ regulados por acetilcolina (K_{Ach}). A acetilcolina também deprime as correntes i_f e i_{Ca}. Os efeitos neurais autonômicos nas células cardíacas são descritos, em maior detalhe, no Capítulo 18.

Quando o nódulo SA ou outros componentes do complexo marca-passo atrial são seccionados ou destruídos, células marca-passo na junção AV geralmente assumem a função marca-passo de todo o coração. Após algum tempo, que pode variar de minutos a dias, células automáticas nos átrios normalmente tornam-se dominantes de novo e retomam sua função marca-passo. Fibras de Purkinje, no sistema especializado de condução dos ventrículos, também apresentam automatismo. De forma característica, essas fibras têm frequência muito baixa. Quando a junção AV não pode conduzir impulsos cardíacos dos átrios aos ventrículos esses marca-passos idioventriculares na rede de fibras de Purkinje iniciam as contrações ventriculares, porém com frequência de apenas 30 a 40 batimentos/min.

Supressão por Hiperestimulação

O automatismo das células marca-passo diminui após terem sido excitadas com alta frequência. Esse fenômeno é conhecido como **supressão por hiperestimulação.** Devido à ritmicidade intrínseca do nódulo SA ser maior que a de outros sítios marca-passo latentes no coração, a atividade do nó SA tende a suprimir o automatismo de outros *loci*.

A supressão por hiperestimulação é consequência da atividade da Na^+,K^+-ATPase da membrana. Certa quantidade de Na^+ entra na célula cardíaca durante cada despolarização. Quanto mais frequentemente a célula é despolarizada, mais Na^+ entra por minuto. Em altas frequências de excitação a atividade da Na^+,K^+-ATPase aumenta para expelir essa grande quantidade de Na^+. A atividade da Na^+,K^+-ATPase hiperpolariza a célula porque íons da 3 Na^+ são expelidos pela bomba em troca de 2 K^+ que entram (Capítulo 1). Portanto, na despolarização diastólica lenta mais tempo é necessário para atingir o limiar de disparo. Além disso, quando a hiperestimulação cessa repentinamente a atividade da Na^+,K^+-ATPase não diminui de imediato, mas permanece temporariamente superativa. A extrusão contínua de Na^+ opõe-se à despolarização gradual da célula marca-passo durante a fase 4 e suprime temporariamente o automatismo intrínseco da célula.

Condução Atrial

Do nódulo SA, o impulso cardíaco se espalha radialmente por todo o átrio direito (Fig. 16-17) ao longo das fibras miocárdicas atriais comuns, com velocidade de condução de cerca de 1 m/s. Uma via especial, a banda miocárdica anterior interatrial (ou feixe de Bachmann), conduz o impulso do nódulo SA diretamente para o átrio esquerdo. A onda de excitação procede inferiormente pelo átrio direito, atingindo por fim o nódulo AV (Fig. 16-17) que é, em condições normais, a única passagem do impulso cardíaco para os ventrículos.

Quando comparado com o potencial registrado em fibra ventricular típica, o platô atrial (fase 2) é mais

NA CLÍNICA

Algumas pessoas têm vias AV acessórias. Como essas vias frequentemente servem como parte de uma alça de reentrada (ver adiante), elas podem ser associadas a distúrbios de ritmo cardíaco sérios. A síndrome de Wolff-Parkinson-White, distúrbio congênito, é o distúrbio clínico desse tipo, no qual um feixe anômalo de fibras miocárdicas passa a ser via acessória entre os átrios e os ventrículos. Usualmente, a síndrome não causa qualquer anormalidade funcional. O distúrbio é facilmente detectado no ECG porque parte do ventrículo é excitada por esse feixe, antes que o restante do ventrículo seja excitado, via nódulo AV e seu sistema His-Purkinje. Essa pré-excitação pode ser vista como configuração bizarra do complexo ventricular (QRS) no ECG. Ocasionalmente, no entanto, se desenvolve alça de reentrada na qual o impulso atrial cursa para o ventrículo por uma dessas duas vias (nó AV ou feixe anômalo) e, então, volta ao átrio, pela outra dessas duas vias. A ciclagem contínua ao redor dessa alça leva a um ritmo muito rápido (taquicardia supraventricular). Esse ritmo rápido pode ser incapacitante, por não permitir tempo suficiente para o enchimento ventricular. O bloqueio transiente do nódulo AV, pela injeção intravenosa de adenosina ou pelo aumento da atividade vagal reflexa (pressionando-se o pescoço na região do sino carotídeo), normalmente abole a taquicardia e restaura o ritmo sinusal normal.

rápido e menos desenvolvido e a repolarização (fase 3) é mais lenta (Fig. 16-10). A duração do potencial de ação, nos miócitos atriais, é menor que nos miócitos ventriculates porque o efluxo de K^+ é maior durante o platô nos miócitos atriais.

Condução Atrioventricular

A onda de excitação atrial chega aos ventrículos via nódulo AV. Em humanos adultos esse nódulo tem aproximadamente 15 mm de comprimento, 10 mm de largura e 3 mm de espessura. O nódulo está situado posteriormente no lado direito do septo interatrial, próximo à desembocadura do seio coronário. O nódulo AV contém o mesmo tipo de células que o nódulo SA, mas as células redondas são menos abundantes no nódulo AV, predominando as células elongadas.

O nódulo AV é composto por três regiões funcionais: (1) a região AN, zona transicional entre o átrio e o restante do nódulo; (2) a região N, ou porção média do nódulo e (3) a região NH, ou a zona na qual as fibras nodais gradualmente se fundem com o **feixe de His,** que é a porção superior do sistema especializado de condução dos ventrículos (Fig. 16-17). Normalmente o nódulo AV e o feixe de His são as únicas vias pelas quais o impulso cardíaco passa dos átrios aos ventrículos.

Diversas características da condução AV são de importância clínica e fisiológica. O principal retardo na condução do impulso dos átrios para os ventrículos ocorre nas regiões AN e N do nódulo AV. A velocidade de condução é, na verdade, menor na região N que na região AN. Entretanto, o recurso é maior na região AN que na N. O tempo de condução pelas zonas AN e N explica o retardo entre o início da onda P (manisfestação elétrica da excitação atrial) e o complexo QRS (manifestação elétrica da excitação ventricular no ECG (ver adiante). Funcionalmente, o retardo entre as excitações atrial e a ventricular permite o enchimento ventricular ótimo durante a contração atrial.

Na região N os potenciais de ação de resposta lenta prevalecem. O potencial de repouso é de cerca de –60 mV, a velocidade da despolarização é baixa (cerca de 5 V/s) e a velocidade de condução é de aproximadamente 0,05 m/s.* A tetrodotoxina, que bloqueia os canais rápidos de Na^+, virtualmente não apresenta qualquer efeito nos potenciais de ação dessa região (ou em qualquer outra fibra de resposta lenta). Por outro lado, antagonistas do canal de Ca^{++} reduzem a amplitude e a duração dos potenciais de ação (Fig. 16-21) e deprimem a condução AV.

Como outros potenciais de ação de resposta lenta, o período refratário das células da região N se estende bem além do período de repolarização completa; ou seja, essas células apresentam refratividade pós-repolarização (Fig. 16-15). À medida que a frequência cardíaca aumenta, o intervalo entre as despolarizações atriais sucessivas diminui e a condução pela junção AV fica mais lenta. O prolongamento anormal do tempo de condução AV é chamado de bloqueio AV de primeiro grau (ver adiante). A maioria dos prolongamentos da condução AV induzidos pelo encurtamento do ciclo atrial ocorre na região N do nó AV.

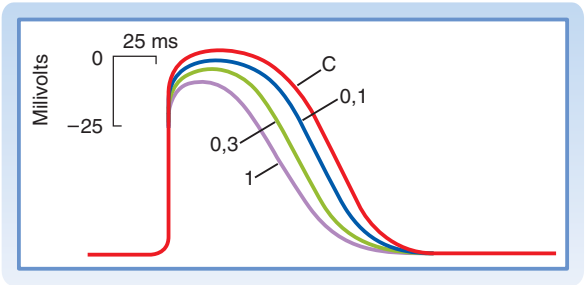
Os impulsos tendem a ser bloqueados no nódulo AV por frequências de estimulação que são facilmente conduzidas em outras regiões do coração. Se os átrios são despolarizados em alta frequência de repetição, apenas uma fração (p. ex., metade) dos impulsos atriais pode ser conduzida pela junção AV aos ventrículos. O padrão de condução no qual apenas fração dos impulsos atriais é conduzida aos ventrículos é chamado de bloqueio AV de segundo grau (ver adiante). Esse tipo de bloqueio pode proteger os ventrículos de frequências excessivas de contração, quando o tempo de enchimento entre as contrações pode ser inadequado.

Pode ocorrer a condução retrógrada pelo nódulo AV. No entanto, o tempo de condução é significativamente mais longo e o impulso é bloqueado com baixas taxas de repetição quando o impulso é conduzido na direção retrógrada, em vez de anterógrada. Finalmente, o nódulo AV é sítio usual para a reentrada (ver adiante).

Como no nódulo SA, o sistema nervoso autônomo regula a condução AV. Uma atividade vagal fraca pode, simplesmente, prolongar o tempo de condução AV. Portanto, dada qualquer duração de ciclo, o tempo de condução átrio-His (A-H) ou átrio-ventrículo (A-V) será prolongado pela estimulação vagal. Atividades vagais mais fortes podem causar o bloqueio no nódulo de alguns ou de todos os impulsos vindos dos átrios. O padrão de condução no qual nenhum dos impulsos atriais alcança os ventrículos é chamado de bloqueio AV de terceiro grau ou completo (ver adiante). O atraso ou a ausência de condução pela junção AV, ambos induzidos pelo vago, ocorre principalmente na região N do nódu-

NA CLÍNICA

A condução dos impulsos nos ramos direito e esquerdo ou em cada divisão do ramo esquerdo pode ser abolida. Bloqueios da condução podem se desenvolver em uma ou mais dessas vias como consequência de doenças arteriais coronarianas ou processos degenerativos associados ao envelhecimento, e dão origem a padrões característicos do ECG. O bloqueio de qualquer um dos ramos principais é conhecido como bloqueio do ramo direito ou esquerdo. O bloqueio de qualquer divisão do ramo esquerdo é chamado do semibloqueio esquerdo anterior ou posterior.



● **Figura 16-21.** Potenciais transmembrana registrados em célula do nódulo atrioventricular (AV) sob condições controle (C) e em presença do antagonista de canal de Ca^{++}, diltiazem, nas concentrações de 0,1, 0,3 e 1 mmol/L. (Redesenhado de Hirth C et al: J Mol Cell Cardiol 15:799, 1983.)

* As formas dos potenciais de ação na região NA são intermediárias entre as da região N e as dos átrios. De modo semelhante, potenciais de ação na região NH são transicionais entre os da região N e os do feixe de His.

lo. Esse efeito da estimulação vagal é reflexo da ação da acetilcolina, que hiperpolariza a membrana nas fibras condutoras da região N (Fig. 16-22). Quanto maior a hiperpolarização, quando da chegada do impulso atrial, menor a condução AV.

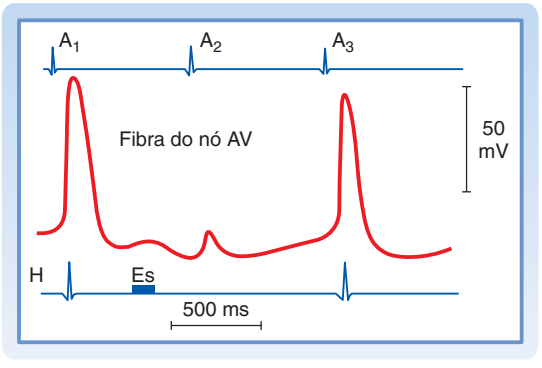
Os nervos simpáticos cardíacos, em contraste, facilitam a condução AV. Eles reduzem o tempo de condução e aumentam a ritmicidade dos marca-passos latentes na junção AV. A norepinefrina, liberada nos terminais nervosos pós-ganglionares simpáticos, aumenta a amplitude e a velocidade de despolarização dos potenciais de ação do nódulo AV, em especial nas regiões AN e N do nódulo.

Condução Ventricular

O feixe de His cursa subendocardialmente em direnção ao lado direito do septo interventricular por cerca de 1 cm e, então, se divide nos ramos direito e esquerdo (Fig. 16-17). O ramo direito, continuação direta do feixe de His, segue para baixo, pela face direita do septo interventricular. O ramo esquerdo, consideravelmente mais espesso que o direito, surge quase que perpendicularmente ao feixe de His e perfura o septo interventricular. Na superfície subendocárdica da face esquerda do septo interventricular o ramo esquerdo se divide em uma parte anterior fina e uma posterior grossa.

O ramo direito e as duas divisões do ramo esquerdo se subdividem na rede complexa de fibras condutoras, chamadas fibras de Purkinje, que se espalham pela superfície subendocárdica dos dois ventrículos.

As fibras de Purkinje apresentam sarcômeros abundantes, dispostos linearmente, como os dos miócitos. Entretanto o sistema tubular T, que é bem desenvolvido nos miócitos, está ausente nas fibras de Purkinje de várias espécies. As fibras de Purkinje são as maiores células do coração: 70 a 80 μm em diâmetro, em comparação aos diâmetros de 10 a 15 μm dos miócitos ventriculares. Em parte devido ao grande diâmetro das fibras de Purkinje, a velocidade de condução (1 a 4 m/s) nessas fibras excede a de qualquer outro tipo de fibra no coração. O aumento da velocidade de condução permite a ativação rápida de toda superfície endocárdica dos ventrículos.



● **Figura 16-22.** Efeitos da estimulação vagal (Es) breve no potencial transmembrana registrado em fibra do nódulo AV. Note que logo após a estimulação vagal a membrana da fibra ficou hiperpolarizada. A excitação atrial (A_2) que chegou ao nódulo AV quando a célula estava hiperpolarizada não foi conduzida, como denotado pela ausência de despolarização no eletrograma de His (H). A excitação atrial que precedeu (A_1) e a que sucedeu (A_3) foram conduzidas para a região do feixe de His. (Redesenhado de Mazgalev T et al: AM J Physiol 251: H631, 1986.)

Os potenciais de ação registrados nas fibras de Purkinje lembram os de fibras miocárdicas ventriculares comuns. Entretanto, devido ao longo período refratário dos potenciais de ação das fibras de Purkinje muitas excitações prematuras dos átrios são conduzidas pela junção AV, mas são então bloqueadas nas fibras de Purkinje. O bloqueio dessas excitações atriais impede a contração prematura dos ventrículos. Essa função de proteção dos ventrículos contra os efeitos da despolarização atrial prematura é especialmente pronunciada nas baixas frequências cardíacas, porque a duração do potencial de ação e, por conseguinte, o período refratário efetivo das fibras de Purkinje varia inversamente com a frequência cardíaca (Fig. 16-16). Em frequências cardíacas lentas, o período refratário efetivo das fibras de Purkinje é especialmente prolongado.* Em contraste com as fibras de Purkinje, o período refratário efetivo das células do nódulo AV não muda apreciavelmente dentro da faixa normal de frequências cardíacas e, na realidade, aumenta em frequências cardíacas muito rápidas. Portanto, quando o átrio é excitado com altas taxas de repetição é o nódulo AV, que normalmente protege os ventrículos das frequencias excessivamente altas.

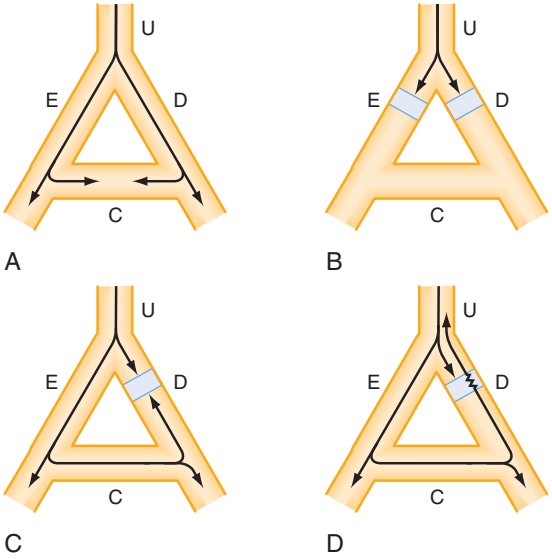
As primeiras porções do ventrículo a serem excitadas pelos impulsos originários do nódulo AV são o septo interventricular (exceto a porção basal) e os músculos papilares. A onda de ativação se espalha dentro da substância do septo, vindo de ambas as superfícies endocárdicas, esquerda e direita. A contração precoce do septo o faz mais rígido e permite que ele sirva de ponto de ancoramento para a contração do restante do miocárdio ventricular. Além disso, a contração precoce dos músculos papilares impede a eversão das válvulas AV para dentro dos átrios durante a sístole ventricular.

As superfícies endocárdicas de ambos os ventrículos são ativadas rapidamente, mas a onda de excitação se espalha do endocárdio para o epicárdio com velocidade mais lenta (cerca de 0,3 a 0,4 m/s). A superície epicárdica do ventrículo direito é ativada primeiro que a do ventrículo esquerdo, porque a parede ventricular direita é apreciavelmente mais fina que a esquerda. Além disso, as regiões epicárdicas apical e central de ambos os ventrículos são, de certa forma, ativadas mais cedo que suas respectivas regiões basais. As últimas porções dos ventrículos a serem excitadas são as regiões basais posteriores e uma pequena zona na porção basal do septo interventricular.

Reentrada

As condições necessárias para a reentrada são ilustradas na Figura 16-23. Em cada um dos quatro painéis, um feixe único (U) de fibras cardíacas se divide em ramo esquerdo (E) e direito (D). Um feixe de conexão (C) cursa entre os dois ramos. Normalmente o impulso se movendo pelo feixe U é conduzido ao longo dos ramos E e D (Fig. 16-23, *A*). À medida que o impulso atinge a conexão C entra de ambos os lados e começa a se extinguir no ponto de encontro. O impulso do lado esquerdo não pode prosseguir porque o tecido à sua frente

* Mudanças direcionais semelhantes no período refratário também ocorrem nos miócitos ventriculares, em resposta a mudanças na frequência.



● **Figura 16-23.** O papel do bloqueio unidirecional na reentrada. Em **A,** onda de excitação, cursando ao longo do feixe único de fibras (U) contínuas pelos ramos esquerdo (E) e direito (D). A onda de despolarização entra no ramo de conexão (C) de ambas as terminações e se extingue na zona de colisão. Em **B,** a onda é bloqueada nos ramos E e D. Em **C,** existe bloqueio bidirecional no ramo D. Em **D,** existe bloqueio unidirecional no ramo D. O impulso anterógrado é bloqueado, mas o impulso retrógrado é conduzido e reentra no feixe U.

NA CLÍNICA

Sob certas condições, o impulso cardíaco pode re-excitar a mesma região do miocárdio pela qual ele passou previamente. Esse fenômeno, conhecido como reentrada, é responsável por várias arritmias clínicas (distúrbios do ritmo cardíaco). A reentrada pode ser ordenada ou aleatória. Na variedade ordenada o impulso cursa por percurso anatômico fixo, enquanto que no tipo aleatório o percurso muda continuamente.

está absolutamente refratário; ele acabou de ser despolarizado na outra direção. O impulso também não pode passar pelo feixe C da direita pela mesma razão.

A Figura 16-23, *B* mostra que o impulso não pode completar o circuito se existir bloqueio anterógrado nos ramos E e D do feixe de fibras. Além disso, se existir bloqueio bidirecional em qualquer ponto da alça (p. ex., no ramo D na Fig. 16-23, *C*) o impulso também não pode reentrar.

A condição necessária para a reentrada é que em algum ponto da alça o impulso possa passar em uma direção, mas não na outra. Esse fenômeno é chamado de bloqueio unidirecional. Como mostrado na Figura 16-23, *D*, o impulso pode passar normalmente pelo ramo E, mas é bloqueado na direção anterógrada do ramo, D, devido a alguma alteração patológia nas células miocárdicas nesse ramo. O impulso que estava sendo conduzido pelo ramo E e pelo ramo conector C pode, então, ser capaz de penetrar na região deprimida do ramo D, na direção retrógrada, ainda que o impulso antérogrado tenha sido bloqueado antes nesse mesmo sítio. Por que o impulso anterógrado, mas não o retrógrado, é bloqueado? A razão para isso é que o impulso anterógrado chega à região deprimida do ramo D antes do impulso retrógrado porque a extensão da via percorrida pelo impulso anterogrado é muito curta, enquanto que o impulso retrógrado passa por via muito mais longa. Portanto, o impulso anterógrado pode ser bloqueado simplesmente porque chega à região deprimida durante o período refratário efetivo. Se o impulso retrógrado é retardado o suficiente, o período refratário pode já ter terminado na região afetada, e o impulso pode ser conduzido de volta por essa região e retornar ao feixe U.

Embora o bloqueio unidirecional seja condição necessária para a reentrada, não pode sozinho causar a reentrada. Para a reentrada ocorrer, o período refratário efetivo da região de reentrada deve ser mais curto que o tempo de condução ao redor da alça. Na Figura 16-23, *D*, se o tecido logo abaixo da zona deprimida no ramo D ainda é refratário à despolarização anterógrada o impulso retrógrado não será conduzido pelo ramo U. Portanto, as condições que promovem a reentrada são as que prolongam o tempo de condução e encurtam o período refratário efetivo.

São diversas as características funcionais dos vários componentes das alças de reentrada responsáveis pelas arritmias cardíacas específicas. Algumas alças são longas e envolvem feixes especializados de condução inteiros, enquanto que outras são microscópicas. A alça pode incluir fibras miocárdicas, fibras condutoras especializadas, células nodais e tecidos juncionais em quase qualquer disposição possível. Além disso, as várias células cardíacas na alça podem ser normais ou anormais.

A velocidade de propagação ao longo da fibra cardíaca multicelular de condução é normalmente facilitada pelas junções comunicantes que ocorrem entre fibras condutoras consecutivas. Variações na estrutura proteica das conexinas nas junções comunicantes podem afetar a propagação da velocidade; ao longo dessas fibras. A estrutura química das conexinas específicas pode variar localmente nos tecidos cardíacos e, como resultado, podem se estabelecer variações locais na velocidade de propagação. Tais variações tópicas, na velocidade, podem incluir regiões de bloqueio unidirecional que induzem a distúrbios do ritmo reentrantes.

Atividade Deflagrada

A atividade deflagrada é chamada assim porque é sempre acoplada ao potencial de ação precedente. Como a atividade reentrante é também acoplada ao potencial de ação precedente, as arritmias induzidas pela atividade deflagrada são usualmente difíceis de distinguir das induzidas pela reentrada. A atividade deflagrada é causada pelas **pós-despolarizações.** Dois tipos de pós-despolarizações podem ser reconhecidos: a **precoce** (**EAD** ou **PDP**) e a **tardia** (**DAD** ou **PDT**). As EADs podem aparecer no fim do platô do potencial de ação (fase 2) ou pela metade da fase de repolarização (fase 3), enquanto que as DADs ocorrem perto do fim ou logo após a repolarização completa (fase 4).

Pós-despolarizações Precoces

As EADs ocorrem mais facilmente quando a frequência cardíaca prevalente é lenta; uma frequência cardíaca

rápida suprime as EADs (Fig. 16-24). As EADs também ocorrem com maior facilidade em células cardíacas com potenciais de ação prolongados que em células com potenciais mais curtos. Por exemplo, EADs podem ser induzidas mais prontamente em miócitos da região mesocárdica das paredes ventriculares que em miócitos das regiões endocárdicas ou epicárdicas devido aos longos potenciais de ação dos miócitos mesocárdicos (Fig. 16-5). Certos fármacos antiarrítmicos, como a quinidina, prolongam o potencial de ação. Consequentemente, tais fármacos aumentam a probabilidade de ocorrência das EADs. Desse modo, fármacos antiarrítmicos são, também, algumas vezes pró-arrítmicos.

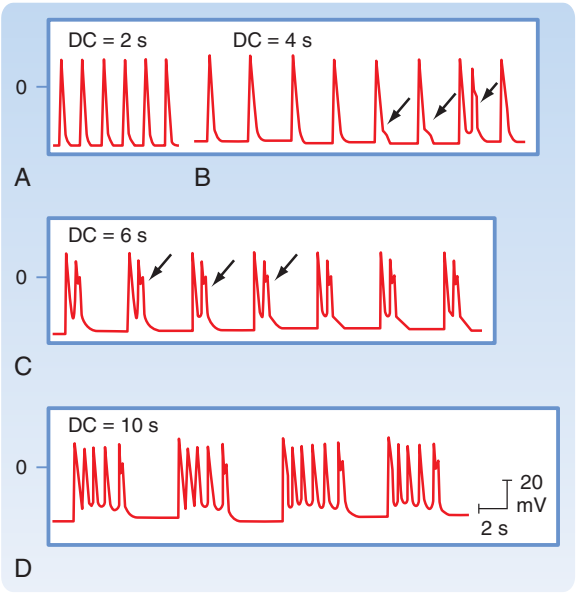
A correlação direta entre o potencial de ação de uma célula e sua susceptibilidade às EADs é provavelmente relacionada com o tempo necessário para que os canais de Ca^{++}, nas membranas celulares, se recuperem da inativação. Quando os potenciais de ação são suficientemente prolongados os canais Ca^{++}, ativados no começo do platô, têm tempo suficiente para se recuperar da inativação e, assim, podem ser reativados antes que a célula seja completamente repolarizada. Essa ativação secundária poderia, então, provocar a EAD.

Pós-despolarizações Tardias

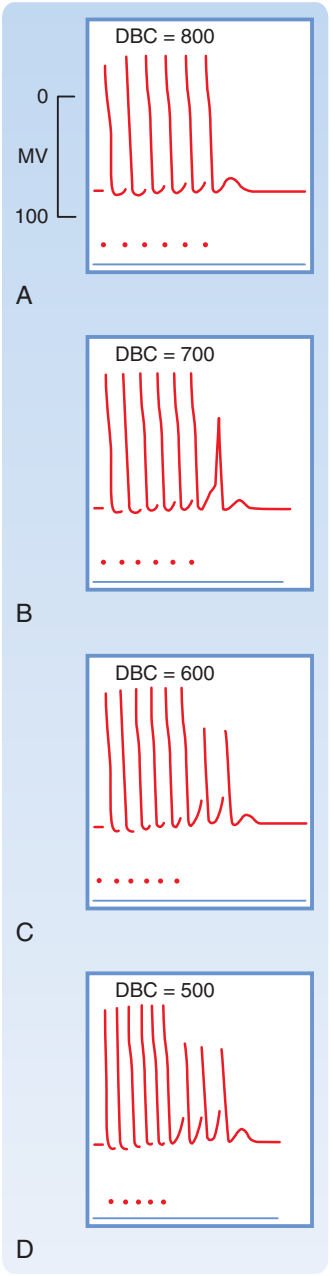
Em contraste com as EADs, as DADs ocorrem mais facilmente quando a frequência cardíaca é alta (Fig. 16-25).

NO NÍVEL CELULAR

Recentemente foram identificadas mutações no gene para a conexina 40 (GJA5) que parecem estar relacionadas ao desenvolvimento de fibrilação atrial, em alguns pacientes com essa desordem de ritmo. Essa mutação parece debilitar a estrutura das junções comunicantes nos miócitos e, portanto, reduz o acoplamento elétrico dessas células (ver Gollob MH et al.: N Engl J Med 354:2677, 2006).



● **Figura 16-24.** Efeito do *pacing* sob diferentes durações de ciclo (DC) em pós-despolarizações precoces (EADs) induzidas por césio em fibra de Purkinje. **A,** EADs não evidentes. **B,** EADs começam a aparecer (*setas*). A terceira EAD atinge o limiar e dispara um potencial de ação (*terceira seta*). **C,** EADs que aparecem após cada despolarização induzida disparam um potencial de ação. **D,** Potenciais de ação disparados ocorrem em rajadas. (Modificado de Damiano BP, Rosen M: Circulation 69:1013, 1984.)



● **Figura 16-25.** Potenciais de ação registrados em fibras de Purkinje. Acetilestrofantidina, um glicosídeo cardíaco, foi adicionada ao meio de incubação, e sequências de seis batimentos induzidos (representadas pelos *pontos*) foram produzidas com duração básica de ciclo (DBC) de 800 **(A)**, 700 **(B)**, 600 **(C)** e 500 **(D)** ms. Note que os pós-potenciais tardios ocorreram depois dos batimentos induzidos e que esses pós-potenciais alcançaram o limiar após o último batimento induzido de **B** a **D.** (Extraído de Ferrier GR et al: Circ Res 32:600, 1973.)

As DADs estão associadas à $[Ca^{++}]_i$ elevada. As amplitudes das DADs são aumentadas por intervenções que elevam a $[Ca^{++}]_i$, tais como o aumento da $[Ca^{++}]_e$ ou a administração de quantidades tóxicas de glicosídeos digitálicos. Os níveis elevados de Ca^{++} intracelular provocam a liberação oscilatória de Ca^{++} pelo RS. Assim, em células miocárdicas as DADs são acompanhadas por pequenas variações rítmicas da força desenvolvida. A $[Ca^{++}]_i$ elevada também ativa certos canais de membrana que permitem a passagem de Na^+ e K^+. O fluxo efetivo desses cátions constitui uma corrente de influxo transitória, i_{ti}, que contribui para o aparecimento das DADs. A $[Ca^{++}]_i$ elevada também pode ativar o $3Na^+$-1-Ca^{++} antiportador. Esse antiportador eletrogênico que move 3 íons Na^+ para dentro da célula para cada íon Ca^{++} que ejeta, também cria uma corrente efetiva de influxo de cátions que contribui para o aparecimento das DADs.

ELETROCARDIOGRAFIA

A **ECG** permite ao médico inferir o curso do impulso cardíaco por meio do registro das variações do potencial elétrico em vários *loci* na superfície do corpo. Pela análise dos detalhes dessas flutuações do potencial elétrico o médico obtém uma percepção valiosa da (1) orientação anatômica do coração; (2) dos tamanhos relativos de suas câmaras; (3) dos vários distúrbios de ritmo de condução; (4) da extensão, da localização e do progresso de danos isquêmicos ao miocárdio; (5) dos efeitos de concentrações alteradas de eletrólitos, e (6) da influência de certos fármacos (principalmente digitálicos, agentes antiarrítmicos e antagonistas do canal de Ca^{++}). Como a eletrocardiografia é disciplina complexa e extensa, apenas princípios elementares serão considerados nesta seção.

Eletrocardiografia Escalar

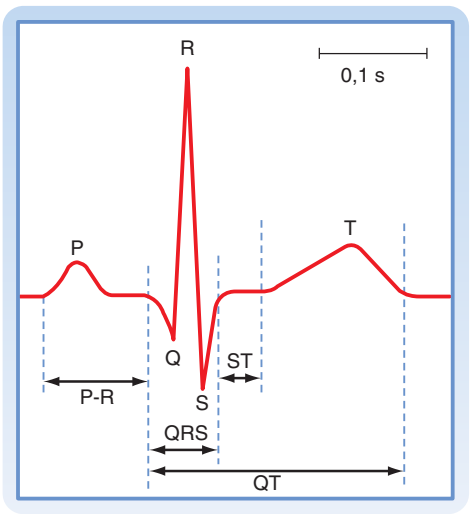
Na eletrocardiografia, uma derivação é a conexão elétrica da pele do paciente ao registrador (**eletrocardiógrafo**) que mede a atividade elétrica do coração. O sistema de derivações usado para registrar ECGs de rotina é orientado em certos planos do corpo. Os diversos eventos elétricos que existem no coração em dado momento podem ser representados por um vetor tridimensional (quantidade com magnitude e direção). O sistema de derivações registradoras, orientadas em determinado plano, detecta apenas a projeção do vetor tridimensional nesse plano. A diferença de potencial entre dois eletródios registradores representa a projeção do vetor na linha entre as duas derivações. Os componentes vetoriais, projetados em tais linhas, não são vetores mas quantidades escalares (têm magnitude, mas não direção). Assim, um registro de variações da diferença de potencial entre dois pontos na superfície da pele, ao longo do tempo, é chamado de ECG escalar.

O ECG escalar detecta mudanças temporais do potencial elétrico entre algum ponto na superfície da pele e um eletródio indiferente ou entre pares de pontos na superfície da pele. O impulso cardíaco progride pelo coração em um padrão tridimensional complexo. Portanto, a configuração precisa do ECG varia de indivíduo para indivíduo e, em dado indivíduo, o padrão varia com a localização anatômica das derivações. A representação gráfica do ECG é chamada de traçado.

Em geral, o traçado consiste nas ondas P, QRS e T (Fig. 16-26). A onda P reflete a distribuição da despolarização pelos átrios, a onda (ou complexo) QRS reflete a despolarização dos ventrículos, e a onda T representa a repolarização dos ventrículos (a repolarização dos átrios é mascarada pela despolarização ventricular). O intervalo PR (ou, mais precisamente, o intervalo PQ) é a medida do tempo entre o início da ativação atrial e o início da ativação ventricular; normalmente varia entre 0,12 e 0,20 segundo. Uma grande fração desse tempo envolve a passagem do impulso pelo sistema de condução AV. Prolongamentos patológicos do intervalo PR estão associados aos distúrbios na condução AV. Tais distúrbios podem ser produzidos por mecanismos inflamatórios, circulatórios, farmacológicos ou nervosos.

A configuração e a amplitude do complexo QRS variam consideravelmente entre os indivíduos. A duração é normalmente de 0,06 a 0,10 segundo. Um complexo QRS anormalmente prolongado pode indicar bloqueio nas vias normais de condução pelos ventrículos (tais como um bloqueio no ramo esquerdo ou direito). Durante o intervalo ST, todo o miocárdio ventricular está despolarizado. Por isso, o segmento ST normalmente ocorre na linha isoelétrica. Qualquer desvio significativo no segmento ST da linha isoelétrica pode indicar danos isquêmicos no miocárdio. O intervalo QT, algumas vezes chamado de período de "sístole elétrica" dos ventrículos, se correlaciona intimamente com a duração média do potencial de ação nos miócitos ventriculares. A duração do intervalo QT é de cerca de 0,4 segundo, mas varia de forma inversamente proporcional à frequência cardíaca, principalmente porque a duração do potencial de ação na célula miocárdica varia de forma inversa com a frequência cardíaca (Fig. 16-16).

Na maioria das derivações a onda T é defletida na mesma direção da linha isoelétrica como o maior componente do complexo QRS, embora ondas T bifásicas (ou seja, na direção oposta) sejam perfeitamente normais em algumas derivações. Desvios da onda T e do complexo QRS na mesma direção da linha isoelétrica indicam que o processo de repolarização segue na direção contrária à do processo de despolarização. On-



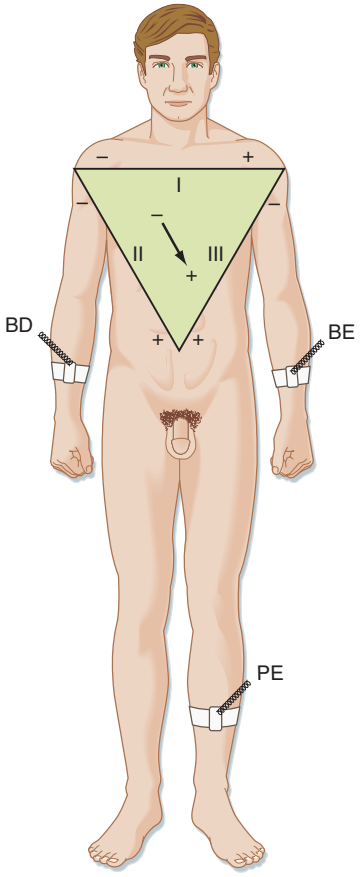
● **Figura 16-26.** Deflexões e intervalos importantes de ECG escalar típico.

das T anormais quanto à direção ou à amplitude podem indicar dano miocárdico, distúrbios eletrolíticos ou hipertrofia cardíaca.

Derivações-Padrão dos Membros

O sistema original de derivações do ECG foi desenvolvido por Einthoven, cerca de um século atrás. Nesse sistema, a soma vetorial de toda atividade elétrica cardíaca, em dado momento, é chamada **vetor cardíaco resultante**. Considera-se que essa força elétrica direcional ocorra no centro de um triângulo equilátero cujos ápices estão localizados nos ombros e na região púbica (Fig. 16-27). Esse triângulo, chamado **triângulo de Einthoven**, está orientado no plano frontal do corpo. Portanto, apenas a projeção resultante do vetor cardíaco, no plano frontal, é detectada pelo sistema de derivações. Por conveniência, os eletródios são conectados nos antebraços, em vez de nos ombros correspondentes, porque os braços representam simples extensões elétricas das derivações dos ombros. De forma similar, a perna representa a extensão do sistema de eletródios do púbis e, assim, o terceiro eletródio é geralmente conectado ao tornozelo (usualmente o esquerdo).

Certas convenções ditam o modo como essas derivações-padrão são conectadas ao eletrocardiógrafo. A derivação I registra a diferença de potencial entre o braço esquerdo (BE) e o braço direito (BD). As conexões são de tal forma que quando o potencial no BE (V_{BE}) excede o potencial do BD (V_{BD}), o traçado deflete para cima da linha isoelétrica. Nas Figuras 16-27 e 16-28, essa disposição das conexões para a derivação I é designada por um (+) no BE e um (–) no BD. A derivação II registra a diferença de potencial entre o BD e na PE (perna esquerda), e o traçado é defletido para cima quando V_{PE} excede a V_{BD}. Finalmente, a derivação III registra a diferença de potencial entre BE e PE e o traçado é defletido para cima, quando V_{PE} excede V_{BE}. Estas conexões foram escolhidas arbitrariamente de modo que o complexo QRS ocorra para cima, nas três derivações-padrão, na maioria dos indivíduos normais.



● **Figura 16-27.** Triângulo de Einthoven, ilustrando as conexões eletrocardiográficas para as derivações-padrão I, II e III.

Se, em dado momento, a projeção frontal do vetor cardíaco resultante é representada por seta (cauda negativa e cabeça positiva), como na Figura 16-27, a diferença de potencial, $V_{BE} - V_{BD}$, registrada na derivação I é representada pela componente do vetor projetado ao longo da linha horizontal entre o BE e o BD, também mostrado na Figura 16-27. Se o vetor faz ângulo (θ) de 60 graus com a linha horizontal (como na Fig. 16-28, *A*), a defleção registrada na derivação I é perpendicular porque a cabeça da seta localiza-se mais perto do BE que do BD. A defleção na derivação II é também perpendicular, porque a seta está mais próxima de PE do que de BD. A magnitude da deflecção da derivação II é maior que a da derivação I porque, nesse caso, a direção do vetor é paralela à da derivação II; portanto, a magnitude da projeção da derivação II excede à da derivação I. De forma semelhante, na derivação III a deflecção é para cima e sua magnitude é igual à da derivação I.

Se o vetor na Figura 16-27, *A*, é o resultado dos eventos elétricos que ocorrem durante o pico do complexo QRS, a orientação desse vetor representa o eixo elétrico médio do coração no plano frontal. A direção rotatória positiva desse eixo é considerada como sendo no sentido horário em relação ao plano horizontal (ao contrário da convenção matemática usual). Em indivíduos normais, o eixo elétrico médio é, em geral, de cerca de +60 graus (como na Fig. 16-28, *A*). Assim, os complexos QRS são normalmente para cima nas três derivações e maiores na derivação II.

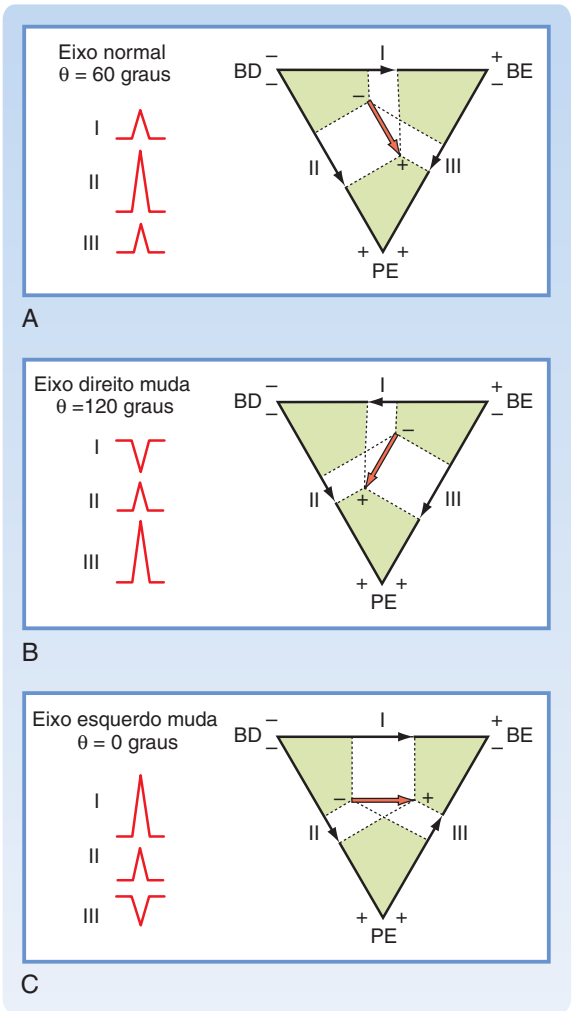
Se o eixo elétrico médio se move substancialmente para a direita (como na Fig. 16-28, *B*, onde θ = 120 graus), as projeções dos complexos QRS, nas derivações-padrão, mudam de forma acentuada. Nesse caso, a maior deflecção para cima é na derivação III, e a deflecção na derivação I é invertida, porque a cabeça da seta fica mais perto do BD que do BE. Tal mudança é chamada de desvio de eixo direito e ocorre com hipertrofia (*i. e.*,

NA CLÍNICA

Variações do eixo elétrico médio podem ocorrer se a posição anatômica do coração for alterada ou se a massa relativa dos ventrículos direito e esquerdo está anormal, como ocorre em certos distúrbios cardiovasculares. Por exemplo, o eixo tende a mudar para a esquerda (mais horizontal) em indivíduos baixos e gordos e para a direita (mais vertical) em pessoas altas e magras. Além disso, na hipertrofia ventricular esquerda ou direita (aumento da massa miocárdica em um ou outro ventrículo) o eixo se desloca na direção do lado hipertrofiado.

aumento da espessura) do ventrículo direito. Quando o eixo muda para a esquerda, como ocorre na hipertrofia do ventrículo esquerdo (Fig. 16-28, *C*, onde θ = 0 graus), a maior deflecção para cima é na derivação I e o complexo QRS na derivação III é invertido.

Além das derivações de membros I, II e III, outras derivações dos membros que são também orientadas no plano frontal são registradas como rotina nos pacientes. Essas derivações são (1) **aVR,** onde o braço direito é definido como a derivação positiva e o meio do coração como derivação negativa (*i. e.*, as derivações do braço esquerdo e do tornozelo são conectadas juntas); (2) **aVL,** onde o braço esquerdo é a derivação positiva e o meio do coração é definido como a derivação negativa (*i. e.*, o braço direito e o tornozelo são conectados juntos) e (3) **aVF,** onde a derivação do tornozelo (pé) é definida como a derivação positiva e o meio do coração é definido como a negativa (*i. e.*, as derivações dos braços são conectadas juntas). Os eixos dessas derivações formam ângulos de +90 graus para aVF, –30 graus para aVL e –150 graus para aVR (todos em relação ao eixo horizontal). Finalmente, derivações podem ser aplicadas na superfície do peito, as chamadas **derivações precordiais,** para determinar as projeções do vetor cardíaco nos planos sagital e transversal do corpo. Essas derivações precordiais são registradas em seis pontos selecionados nas superfícies anterior e lateral do peito, na vizinhança do coração. As derivações se estendem da borda direita do esterno, no quarto espaço intercostal (V_1), até embaixo do braço esquerdo (linha mesoaxilar), no quinto espaço intercostal (V_6). Cada derivação precordial (V_1 a V_6) é definida como derivação positiva, enquanto que o meio do coração é definido como derivação negativa. A análise detalhada do ECG, detectado pelos vários sistemas de derivações descritos, vai além do escopo deste livro. Estudantes intessados podem referenciar-se em livros-textos de eletrocardiografia para mais informação.



● **Figura 16-28.** Grandeza e direção dos complexos QRS nas derivações de membros I, II e III quando o eixo elétrico médio (θ) é igual a 60 graus **(A),** 120 graus **(B)** e 0 graus **(C).**

ARRITMIAS

Arritmias cardíacas são distúrbios na gênese do impulso ou em sua propagação. Distúrbios da gênese do impulso incluem as que se originam do nódulo SA e as que se originam de vários *foci* ectópicos. Os principais distúrbios de propagação de impulso são bloqueios de condução e ritmos reentrantes.

Ritmo Sinoatrial Alterado

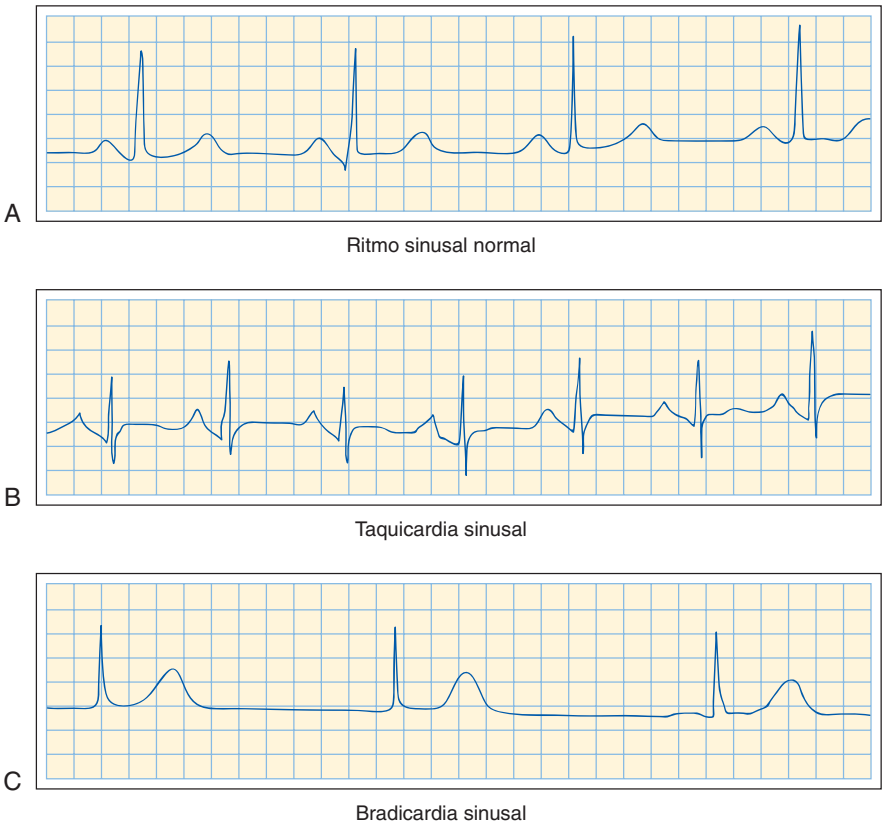
Mecanismos que variam a frequência da atividade das células marca-passo cardíacas foram descritos aqui. Alterações da frequência da atividade do nódulo SA são normalmente produzidas por nervos autônomicos cardíacos. Quando a frequência do nódulo SA é diminuída, a frequência cardíaca também diminui (**bradicardia**). De modo recíproco, o aumento da frequência do nódulo SA resulta em frequência cardíaca elevada (**taquicardia**). Exemplos de ECG com taquicardia e bradicardia sinusal são mostrados na Figura 16-29. As deflexões P, QRS e T são todas normais, mas a duração do ciclo cardíaco (intervalo PP) está alterada. De forma característica, a frequência cardíaca muda gradualmente. A variação rítmica do intervalo PP com a frequência respiratória (*i. e.*, arritmia respiratória sinusal) é ocorrência normal.

Bloqueios de Condução Atrioventriculares

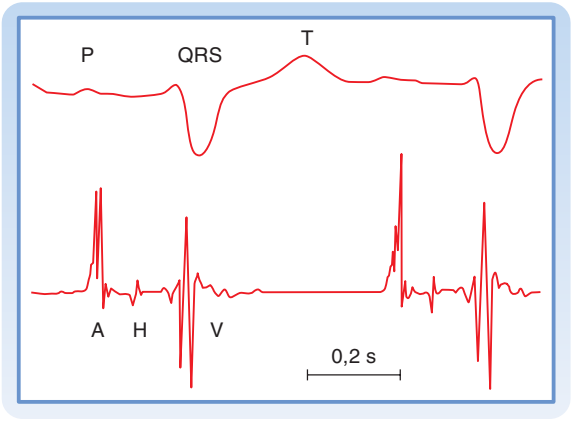
Vários processos fisiológicos, farmacológicos e patológicos podem impedir a transmissão do impulso pelo nódulo AV. O ponto de bloqueio pode ser localizado mais precisamente pelo registro do eletrograma do feixe de His (Fig. 16-30). Para se obter tais traçados, um cateter-eletródio é inserido em uma veia periférica e introduzido na direção central até o lado direito do coração, até que esteja posicionado na região juncional AV. Quando o eletródio está posicionado apropriadamente, uma deflecção distinta (H na Fig. 16-30) é registrada à medida que o impulso cardíaco passa pelo feixe de His. Os intervalos de tempo necessários para a propagação do átrio até o feixe de His (intervalo A-H) e do feixe de His aos ventrículos (intervalo H-V) podem ser medidos precisamente. Prolongações anormais dos intervalos A-H ou H-V indicam bloqueios acima ou abaixo do feixe de His, respectivamente.

Despolarizações Prematuras

Despolarizações prematuras ocorrem, ocasionalmente, na maioria dos indivíduos, mas elas se tornam mais comuns em certas condições anormais. Tais despolarizações podem se originar nos átrios, na junção AV ou nos



● **Figura 16-29. A** a **C,** Ritmos sinoatriais.



● **Figura 16-30.** Eletrograma do feixe de His (**traçado inferior,** retocado) e da derivação II do eletrocardiograma escalar (**traçado superior**). A deflexão H, que representa a condução do impulso pelo feixe de His, é claramente visível entre as deflexões atrial (A) e ventricular (V). O tempo de condução dos átrios ao feixe de His é representado pelo intervalo A-H, e o do feixe de His aos ventrículos pelo intervalo H-V. (Cortesia do Dr. J. Edelstein.)

ventrículos. O primeiro tipo de despolarização prematura segue uma despolarização conduzida normalmente (o **intervalo acoplado**). Se a despolarização normal é suprimida de alguma forma (p. ex., por estimulação vagal), a despolarização prematura também é abolida. Tais despolarizações prematuras são chamadas de **extrassístoles acopladas,** ou simplesmente **extrassístoles**, e elas geralmente refletem um fenômeno de reentrada. O segundo tipo de despolarização prematura ocorre como resultado de automatismo aumentado em algum *focus* ectópico. Esse centro ectópico pode disparar de forma regular, e uma zona de tecido que conduz unidirecionalmente pode impedir que esse centro seja despolarizado pelo impulso cardíaco normal. Se essa despolarização prematura ocorre a intervalos regulares ou a intervalos múltiplos desse intervalo o distúrbio é chamado de **parassístole.**

Uma despolarização atrial prematura é mostrada na Figura 16-32, *A*. Com a despolarização atrial prematura o intervalo normal entre os batimentos é reduzido. Além disso, a configuração da onda P prematura difere das ondas P normais devido ao curso da excitação atrial, que se origina no nódulo SA. O complexo QRS da despolarização prematura é em geral normal porque a excitação ventricular é conduzida pelas vias usuais.

Uma despolarização ventricular prematura é mostrada na Figura 16-32, *B*. A propagação do impulso é anormal e a configuração do complexo QRS e da onda T é inteiramente diferente das deflecções ventriculares normais, porque a excitação prematura se origina em algum *focus* ectópico nos ventrículos. O intervalo de tempo entre o complexo QRS prematuro e o complexo QRS normal precedente é encurtado, enquanto que o intervalo após o complexo QRS prematuro e o próximo complexo QRS normal é prolongado. O intervalo do complexo QRS anterior à excitação prematura ao complexo QRS posterior é, na prática, igual à duração de dois ciclos cardíacos normais.

Como notado, uma pausa compensatória normalmente acompanha a despolarização ventricular prematura.

NA CLÍNICA

Os três graus de bloqueio AV podem ser distinguidos, como mostrado na Figura 16-31. O bloqueio AV de primeiro grau é caracterizado por intervalo PR prolongado. Na maioria dos casos de bloqueio de primeiro grau, o intervalo A-H é prolongado e o intervalo H-V é normal. Portanto, o retardo no bloqueio AV de primeiro grau está localizado acima do feixe His (*i. e.,* no nódulo AV).

No bloqueio AV de segundo grau todos os complexos QRS são precedidos por ondas P, mas nem todas as ondas P são seguidas por complexos QRS. A proporção entre ondas P e complexos QRS é normalmente entre dois números inteiros pequenos (tais como 2:1, 3:1 ou 3:2). O sítio do bloqueio pode estar localizado acima ou abaixo do feixe de His. O bloqueio abaixo do feixe é normalmente mais sério que o acima, porque o primeiro pode evoluir mais facilmente para bloqueio de terceiro grau. Um marca-passo artificial é frequentemente implantado quando o bloqueio é abaixo do feixe.

O bloqueio AV de terceiro grau é chamado com frequência de bloqueio cardíaco completo, porque o impulso é totalmente incapaz de cruzar a via de condução AV dos átrios aos ventrículos. Os sítios mais comuns de bloqueio são distais em relação ao feixe de His. No bloqueio cardíaco completo os ritmos atriais e ventriculares são completamente independentes. Devido ao resultante ritmo ventricular lento, o volume de sangue bombeado pelo coração é frequentemente inadequado, em especial durante o exercício muscular. Bloqueios de terceiro grau são com frequência associados à síncope (tontura pronunciada), causada principalmente pelo fluxo sanguíneo cerebral insuficiente. O bloqueio de terceiro grau é uma das condições que mais comumente requerem marca-passos artificiais.

Essa pausa ocorre porque o impulso ventricular ectópico não perturba o ritmo natural do nódulo SA ou porque o impulso ventricular ectópico não é conduzido de forma retrógrada pelo sistema de condução AV, ou porque o nódulo SA dispara em seu intervalo natural antes que o impulso ectópico o alcance e o despolarize prematuramente. Da mesma forma, o impulso sinusal gerado antes ou depois da extrassístole ventricular em geral não afeta o ventrículo porque a junção AV e, talvez, também os ventrículos ainda estejam refratários desde a excitação ventricular prematura.

Taquicardias Ectópicas

Ao contrário das alterações graduais de frequência que caracterizam a taquicardia sinusal, as taquicardias que se originam em *focus* ectópico começam e terminam tipicamente de forma abrupta. Tais taquicardias ectópicas são geralmente chamadas de **taquicardias paroxísticas.** Episódios de taquicardia paroxística podem persistir por apenas alguns batimentos ou por muitas horas por dia, e os episódios são com frequência recorrentes. Taquicardias paroxísticas podem resultar de (1) atividade rápida de marca-passo ectópico, (2) atividade secundária disparada por pós-potenciais que atinjam o limiar ou (3) impulso que circula repetidamente em uma alça de reentrada.

NA CLÍNICA

Taquicardias paroxísticas que se originam tanto nos átrios quanto nos tecidos da junção AV (Fig. 16-33, *A*) são usualmente indistinguíveis e, por isso, ambas são incluídas no termo taquicardia paroxística supraventricular. Nessa taquicardia o impulso frequentemente circula por uma alça de reentrada que inclui os tecidos atriais e os da junção AV. Os complexos QRS são com frequência normais, porque a ativação ventricular prossegue pelas vias normais.

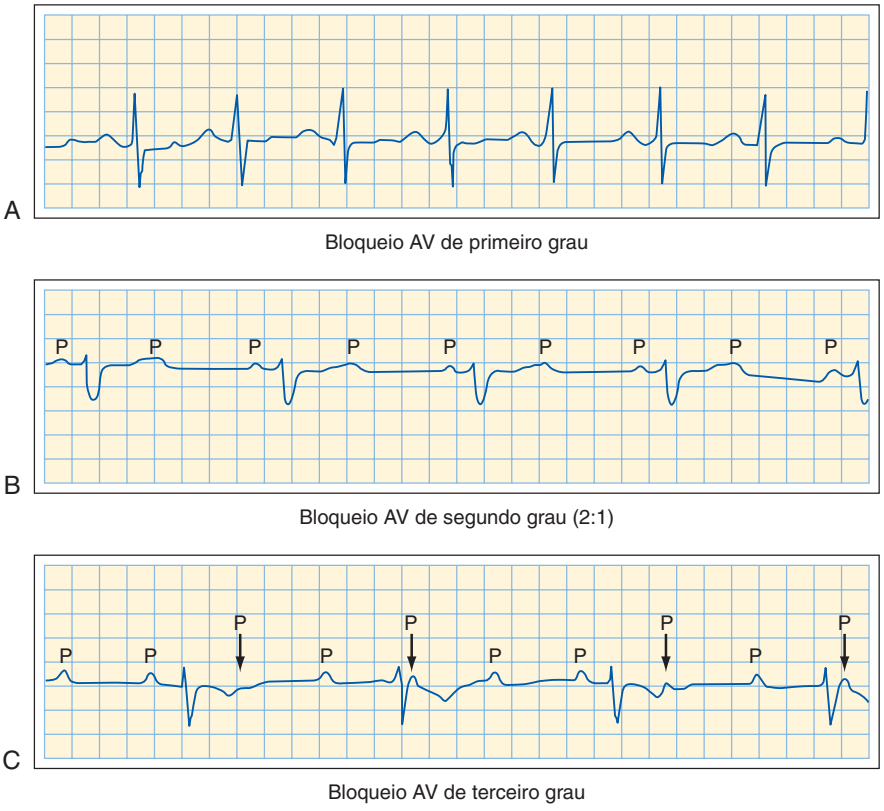
Como seu nome indica, a taquicardia paroxística ventricular se origina em *focus* ectópico nos ventrículos. O ECG é caracterizado por repetidos complexos QRS bizarros que refletem a condução anormal do impulso intraventricular (Fig. 16-33, *B*). A taquicardia paroxística ventricular é muito mais perigosa que a taquicardia supraventricular porque a primeira é frequentemente precursora da fibrilação ventricular, uma arritmia letal descrita na próxima seção.

Fibrilação

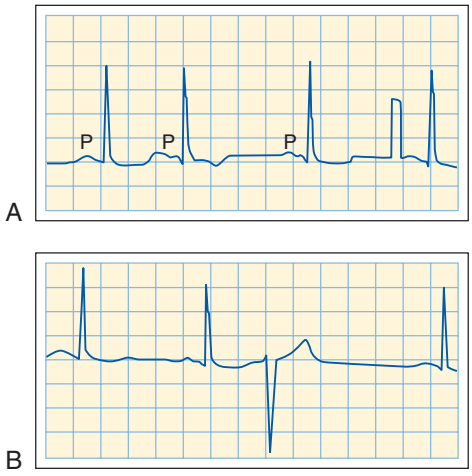
Sob certas condições, o músculo cardíaco apresenta um tipo irregular de contração totalmente deficiente na propulsão do sangue. Essa arritmia é chamada de **fibrilação,** e o distúrbio pode envolver tanto os átrios quanto os ventrículos. A fibrilação provavelmente representa fenômeno de reentrada, no qual a alça de reentrada se fragmenta em múltiplos circuitos irregulares.

As alterações eletrocardiográficas na fibrilação atrial são mostradas na Figura 16-34, *A*. Essa arritmia ocorre em vários tipos de doenças cardíacas crônicas. Os átrios não se contraem e relaxam sequencialmente durante cada ciclo cardíaco e, assim, não contribuem para o enchimento ventricular. Em vez disso, os átrios apresentam movimento ondulatório descoordenado. As ondas P não ocorrem no ECG e são substituídas por flutuações irregulares contínuas no potencial, chamadas de ondas f. O nódulo AV é ativado a intervalos que podem variar muito de um ciclo ao outro. Assim, não existem intervalos constantes entres os sucessivos complexos QRS ou entre as contrações ventriculares sucessivas. Como a força da contração ventricular depende do intervalo entre os batimentos (Capítulo 18), o volume e o ritmo do pulso são irregulares. Em muitos pacientes a alça de reentrada atrial e o padrão da condução AV são mais regulares que na fibrilação atrial. O ritmo é, então, chamado de *flutter* atrial, ou *adejo.*

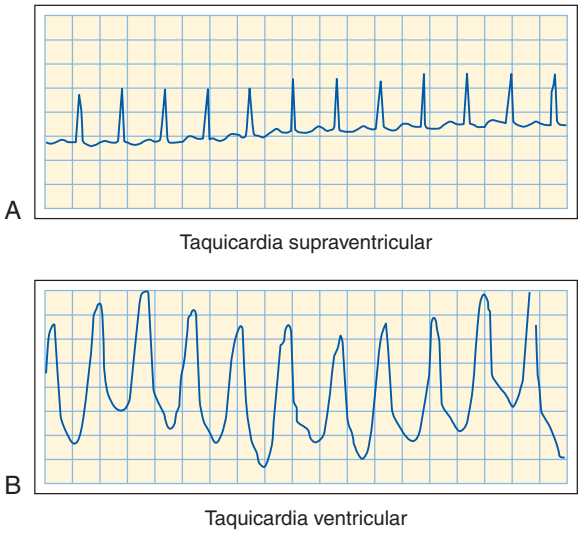
A fibrilação ventricular é com frequência produzida quando um impulso prematuro chega durante o período vulnerável do ciclo cardíaco. Esse período coincide com a fase descendente da onda T no ECG. Durante esse período a excitabilidade das células cardíacas varia espacialmente. Algumas fibras ainda estão em seus períodos refratários efetivos, outras com sua excitabilidade quase completamente recuperada e, ainda outras, capazes de conduzir impulsos, mas apenas em velocidades de condução muito lentas. Como consequência,



● **Figura 16-31.** Bloqueios AV. **A,** Bloqueio de primeiro grau; o intervalo PR é de 0,28 segundo (normal, < 0,20 s). **B,** Bloqueio de segundo grau (2:1). **C,** Bloqueio de terceiro grau; note a dissociação entre as ondas P e os complexos QRS.



● **Figura 16-32.** Despolarização atrial prematura **(A)** e despolarização ventricular prematura **(B)**. A despolarização atrial prematura (segunda batida em **A**) é caracterizada por onda P invertida e complexo QRS e ondas T normais. O intervalo após a despolarização prematura não é muito maior que o usual entre os batimentos. A breve deflexão retangular, pouco antes da última despolarização, é a padronização do sinal. A despolarização ventricular prematura é caracterizada por complexos QRS e ondas T bizarros e, então, seguidos por pausa compensatória.

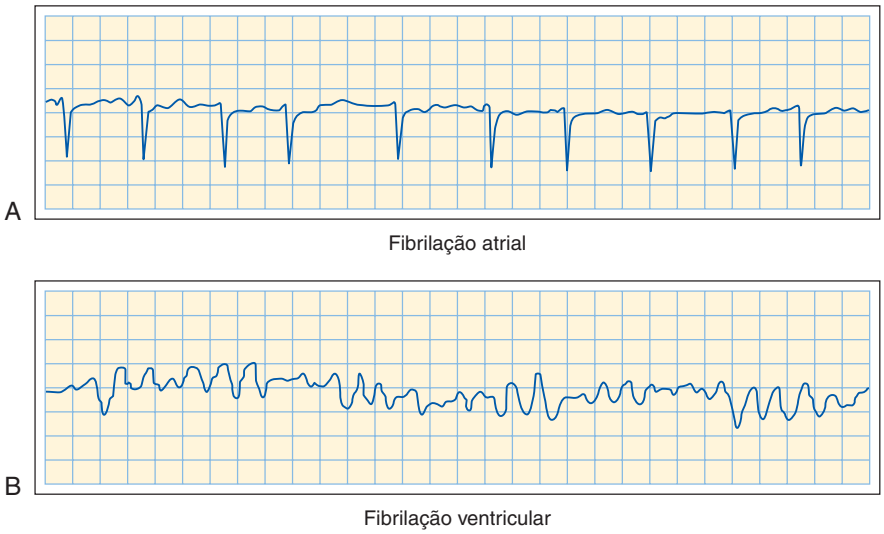


● **Figura 16-33. A** e **B,** Taquicardias paroxísticas.

os potenciais de ação são propagados pelas câmaras em muitas pequenas ondas irregulares que cursam por vias tortuosas e com várias velocidades de condução. À medida que uma região de células cardíacas fica outra vez excitável acaba tendo reentrada por uma dessas frentes de onda cursando ao redor da câmara. Portanto, o processo é autossustentável.

A fibrilação atrial pode ser alterada para o ritmo sinusal normal por fármacos que prolongam o período refratário. À medida que o impulso cardíaco completa a alça de reentrada pode, então, encontrar fibras miocárdicas refratárias. Quando a fibrilação atrial não responde adequadamente aos fármacos a desfibrilação elétrica pode ser usada para corrigir essa condição.

Uma terapia dramática é necessária à fibrilação ventricular. A conversão para o ritmo sinusal normal é



● **Figura 16-34.** Fibrilação atrial e ventricular.

NA CLÍNICA

A fibrilação e o *flutter* atriais não são comumente graves; algumas pessoas com esses distúrbios vivem normalmente. Entretanto, como os átrios não se contraem e relaxam ritmicamente, coágulos sanguíneos tendem a se formar nos átrios. Tais coágulos, se desalojados, podem então passar até os leitos vasculares pulmonar ou sistêmico. Pacientes com fibrilação atrial ou *flutter* são geralmente tratados com fármacos anticoagulantes, tais como dicumarol, para impedir a formação desses coágulos.

A fibrilação ventricular, em contraste, leva à perda da consciência dentro de poucos segundos. Os abalos irregulares, contínuos e descoordenados das fibras musculares ventriculares não bombeiam sangue. Segue-se a morte, a menos que seja conseguida a imediata ressuscitação efetiva ou o ritmo espontaneamente reverta ao normal, o que raramente ocorre. A fibrilação ventricular pode acontecer quando todo o ventrículo ou parte dele é privada de seu suprimento sanguíneo normal. Também pode ocorrer como resultado de eletrocução ou em resposta a certos fármacos e anestésicos. No ECG (Fig. 16-34, *B*) as flutuações do potencial são muito irregulares.

NO NÍVEL CELULAR

Em alguns indivíduos o intervalo entre o complexo QRS e a onda T é anormalmente prolongado, condição chamada de síndrome do QT longo (Fig. 16-35). Diversas formas congênitas da síndrome do QT longo foram identificadas em humanos. Dois de muitos genes que foram identificados como relacionados com essa síndrome são o gene *HERG* (gene para um canal de K^+), localizado no cromossomo 7 e o gene *SCN5A* (gene para um canal de Na^+), localizado no cromossomo 3. Pacientes com as formas congênitas da síndrome do QT longo podem apresentar episódios periódicos de síncope (desmaio), e cerca de 10% dos pacientes pediátricos com esse distúrbio podem morrer subitamente, sem qualquer sintoma precedente. A síndrome do QT longo também pode ser adquirida, na medida em que uma variação genética sutil não é evidente até que o fármaco que afeta o canal iônico envolvido é administrado. Muitos fármacos, inclusive alguns agentes antiarrítmicos, foram identificados como causadores de síndrome do QT longo adquirida.

conseguida por meio de corrente elétrica forte que coloca todo o miocárdio, durante curto período de tempo, no estado refratário. As técnicas foram desenvolvidas para a administração segura da corrente através da parede intacta do peito. Nos casos bem-sucedidos, o nódulo SA volta a controlar a função marca-passo normal de todo o coração.

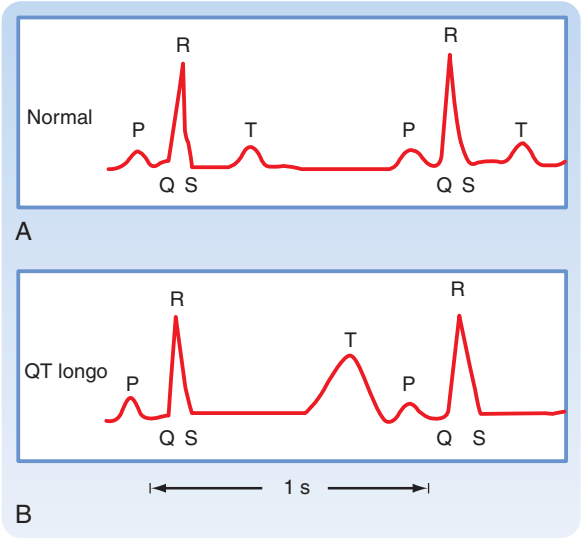
BOMBA CARDÍACA

A grande quantidade de trabalho realizada pelo coração durante o tempo de vida de um indivíduo é impressionante. Um modo útil de se compreender como o coração realiza essa tarefa importante é considerando as relações entre a estrutura e a função de seus componentes.

Relação entre Estrutura e Função do Coração

Célula Miocárdica

Existem muitas diferenças e similaridades morfológicas e funcionais importantes entre células musculares miocárdicas e esqueléticas (Capítulos 12 e 13). Em destaque, ambas são estriadas como resultado da disposição regular das proteínas contráteis actina e miosina, e a geração de força e contração das fibras muscular ocorre como resultado de suas interações (*i. e.*, o mecanismo de deslizamento dos filamentos).



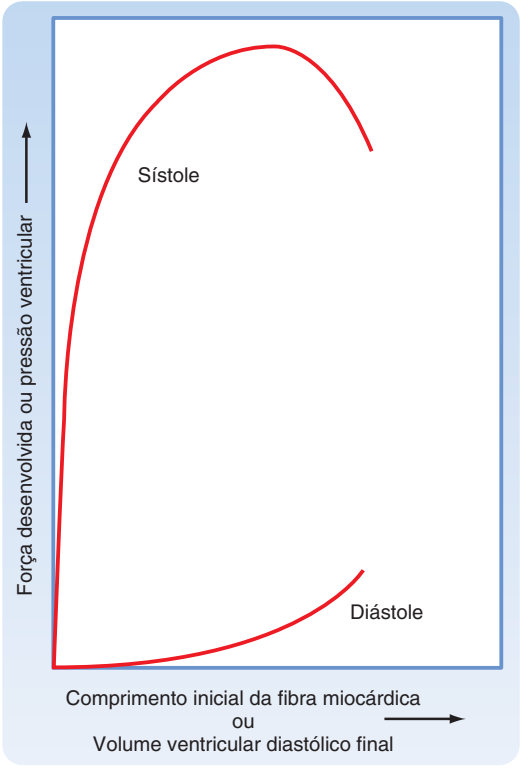
● **Figura 16-35.** Eletrocardiogramas registrados em indivíduo normal **(A)** e em paciente com síndrome do QT longo **(B)**.

NA CLÍNICA

Dispositivos desfibriladores cardioversores implantáveis (DCI) foram desenvolvidos recentemente para impedir a morte de pacientes que desenvolveram subitamente fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular paroxística. A primeira é letal, a menos que seja tratada imediatamente, e a última frequentemente leva à fibrilação ventricular e à morte súbita. O dispositivo DCI é implatado subcutaneamente na região subclavicular esquerda da parede torácica. Derivações atriais e ventriculares permitem o registro de eletrogramas do átrio direito e do ventrículo direito, e dão a capacidade de marca-passo ao átrio direito, ao ventrículo direito ou a ambos. A bobina de desfibrilação no átrio direito permite a aplicação de forte corrente elétrica no ventrículo, e assim termina a arritmia letal.

O músculo esquelético e o músculo cardíaco apresentam relações comprimento-força similares. Essa relação, para o coração, pode ser expressa graficamente como na Figura 16-36, substituindo-se a pressão ventricular sistólica por força e o volume ventricular diastólico final por comprimento da fibra miocárdica em repouso (e, portanto, do sarcômero). A curva inferior na Figura 16-36 representa o aumento da pressão produzida por cada aumento no volume quando o coração está em diástole. A curva superior representa o pico de pressão desenvolvida pelo ventrículo durante a sístole, como função da pressão de enchimento. Essa curva ilustra a **relação de Frank-Starling** (também chamada de lei do coração de Starling).

A curva pressão-volume durante a diástole é, no início, bastante reta (complacente), o que indica que um grande aumento do volume pode ser conseguido com apenas pequeno aumento da pressão. Em contraste, o desenvolvimento da pressão sistólica é considerável



● **Figura 16-36.** Relação entre o comprimento da fibra miocárdica em repouso (comprimento do sarcômero), ou volume diastólico final, com a força desenvolvida, ou pressão sistólica ventricular máxima, durante a contração ventricular de coração intacto. (Redesenhado de Patterson SW et al: J Physiol 48:465, 1914.)

em pressões de enchimento menores. Entretanto, o ventrículo fica muito menos distensível com maior enchimento, como evidenciado pela rápida subida da curva de pressão diastólica com grandes volumes intraventriculares.

No coração normal intacto, o pico de força pode ser atingido com pressão de enchimento de cerca de 12 mmHg. Nessa pressão intraventricular diastólica de enchimento, que é próxima do limite máximo observado no coração normal, o comprimento do sarcômero está próximo do tamanho de repouso (2,2 μm). No entanto, a força desenvolvida chega a pressões de enchimento de 30 mmHg. Em pressões diastólicas ainda maiores (> 50 mmHg), o comprimento do sarcômero não é maior que 2,6 μm. Essa capacidade do miocárdio de resistir ao estiramento sob altas pressões de enchimento provavelmente é devida à presença de componentes não-contráteis no tecido cardíaco (tecido conjuntivo), podendo servir como fator de segurança contra sobrecarga do coração na diástole. Usualmente, a pressão diastólica ventricular é de cerca de 0 a 7 mmHg e o comprimento médio do sarcômero diastólico de cerca de 2,2 μm. Portanto, o coração normal opera na porção ascendente da curva de Frank-Starling, mostrada na Figura 16-36.

Anatomia Funcional

Músculo Cardíaco

O músculo cardíaco funciona como um sincício; isto é, um estímulo aplicado em qualquer parte do músculo car-

díaco resulta na contração de todo o músculo. Junções comunicantes com condutância elevada estão presentes nos discos intercalares entre células adjacentes e facilitam a condução do impulso cardíaco de uma célula para a seguinte.

O músculo cardíaco deve se contrair repetidamente, durante toda a vida, e portanto, requer suprimento contínuo de O_2, sendo muito rico em mitocôndrias. O grande número de mitocôndrias que contêm as enzimas necessárias para a fosforilação oxidativa permite a rápida oxidação de nutrientes e a síntese de ATP, e, por conseguinte, sustenta as necessidades energéticas do miocárdio.

Para fornecer O_2 e nutrientes adequados para sua maquinaria metabólica, o miocárdio é também dotado de abundante suprimento capilar, cerca de um capilar por fibra. Logo, as distâncias de difusão são curtas e O_2, CO_2, nutrientes e resíduos podem se mover rapidamente entre a célula miocárdica e o capilar. O **sistema tubular transverso (T),** dentro das células miocárdicas, participa dessa troca de substâncias entre o sangue capilar e as células miocárdicas (como descrito a seguir, o sistema de túbulos T também tem participação crítica no acoplamento excitação-contração). O sistema tubular T está ausente ou pouco desenvolvido nas células atriais de muitos mamíferos.

Acoplamento Excitação-Contração

Estudos recentes em corações isolados indicam que concentrações ótimas de Na^+, K^+ e Ca^{++} no fluido extracelular são necessárias para a contração do músculo cardíaco. Sem Na^+, o coração não é excitável e não vai bater. Como já descrito, o potencial da membrana em repouso é independente do gradiente de $[Na^+]_e$ através da membrana, mas é muito dependente da $[K^+]_e$. Reduções ou aumentos da $[K^+]_e$, especialmente se são grandes ou ocorrem rapidamente, podem levar a arritmias, perda da excitabilidade das células miocárdicas e, mesmo, à parada cardíaca. O Ca^{++} é também essencial para a contração cardíaca. A remoção do Ca^{++} do fluido extracelular resulta em força de contração reduzida e eventual parada em diástole. Ao contrário, o aumento da $[Ca^{++}]_e$ induz parada cardíaca em sístole (rigor). A $[Ca^{++}]$ intracelular livre é o principal fator responsável pelo estado contrátil do miocárdio.

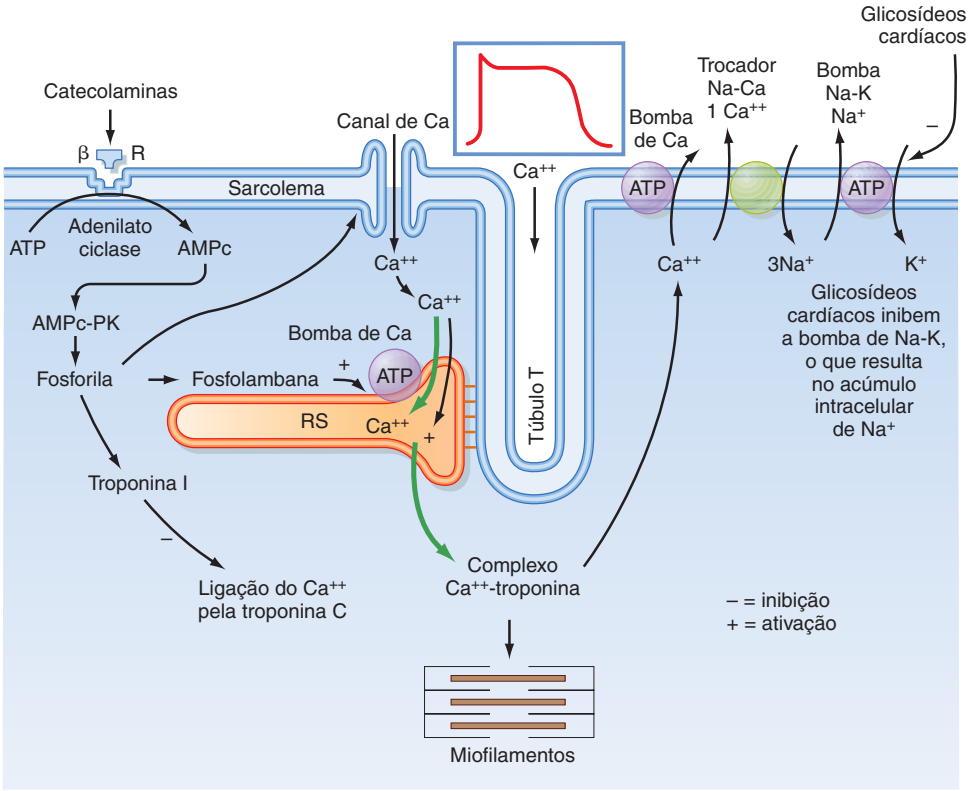
O processo pelo qual o potencial de ação do miócito cardíaco leva à contração é chamado de **acoplamento excitação-contração** (Capítulo 13). O músculo cardíaco é excitado quando uma onda de excitação se espalha rapidamente ao longo do sarcolema miocárdico de célula a célula, via junções comunicantes. A excitação também se espalha para o interior das células via túbulos T, que se invaginam na fibra cardíaca nas linhas Z. A estimulação elétrica nas linha Z ou a aplicação de Ca^{++} nas linhas Z em fibra cardíaca "sem pele" (com o sarcolema removido) induz contração localizada das miofibrilas adjacentes. Durante o platô (fase 2) do potencial de ação, a permeabilidade do sarcolema ao Ca^{++} aumenta. O Ca^{++} flui a favor de seu gradiente eletroquímico e entra na célula pelos canais de Ca^{++} no sarcolema e nos túbulos T.

Durante o potencial de ação o Ca^{++} entra na célula via canais de Ca^{++} (p. ex., tipo L). Porém, a quantidade de Ca^{++} que entra na célula vinda do fluido extracelular/intersticial não é suficiente para induzir a contração das miofibrilas. Em vez disso, ele age como gatilho **(gatilho de Ca^{++})** para liberar Ca^{++} do RS onde o Ca^{++} é estocado (Fig. 16-37). O Ca^{++} deixa o RS pelos canais de liberação de Ca^{++}, chamados de **receptores de rianodina** porque a proteína canal, também chamada proteína do pé ou processos juncionais, se liga avidamente à rianodina. A $[Ca^{++}]$ citoplasmática aumenta do nível de repouso de cerca de 10^{-7} M para níveis de cerca de 10^{-5} M durante a excitação. Esse Ca^{++}, então, se liga à proteína troponina C. O complexo Ca^{++}-troponina interage com a tropomiosina para desbloquear os sítios ativos entre os filamentos de actina e miosina. Esse desbloqueio inicia a ciclagem das pontes cruzadas e, por conseguinte, da contração das miofibrilas.

Mecanismos que aumentam a $[Ca^{++}]$ citosólica exacerbam a força desenvolvida, e os que reduzem a $[Ca^{++}]$ citosólica diminuem a força desenvolvida. Por exemplo, catecolaminas aumentam o movimento de Ca^{++} para dentro da célula pela fosforilação de canais de Ca^{++} no sarcolema, via proteinocinases dependentes de AMPc. Isso, por sua vez, libera mais Ca^{++} do RS e, como resultado, aumenta a força contrátil. Aumentos da $[Ca^{++}]_e$ vão aumentar a quantidade de Ca^{++} que entra na célula via canais de Ca^{++} e irão, assim, aumentar a força contrátil, como descrito. A redução do gradiente de Na^+ através do sarcolema vai também aumentar a força contrátil, efeito mediado pelo antiportador $3Na^+$-$1Ca^{++}$ que normalmente remove Ca^{++} da célula (Fig. 16-37). Por exemplo, a redução da $[Na^+]_e$ leva à menor entrada de Na^+ na célula em troca de Ca^{++}, o que resulta em aumento da $[Ca^{++}]_i$ e, portanto, da força contrátil. Aumentos da $[Na^+]_i$ terão efeito semelhante. De fato, esse é o mecanismo pelo qual os glicosídeos cardíacos aumentam a força contrátil. Glicosídeos cardíacos inibem a Na^+,K^+-ATPase e, assim, aumentam a $[Na^+]_i$ nas células. A $[Na^+]$ citosólica elevada reverte a direção do antiportador $3Na^+$-$1Ca^{++}$ e, portanto, menos Ca^{++} é removido da célula. O aumento da $[Ca^{++}]_i$ resulta em aumento da força contrátil. Finalmente, a força contrátil é diminuída quando a $[Ca^{++}]_i$ é diminuída pela redução da $[Ca^{++}]_e$, pelo aumento do gradiente de Na^+, através do sarcolema, ou pela administração de antagonista de canal de Ca^{++}, o que impede a entrada de Ca^{++} na célula miocárdica.

Ao final da sístole o influxo de Ca^{++} cessa e o RS não é mais estimulado a liberar Ca^{++}. De fato, o RS absorve Ca^{++} avidamente por meio da Ca^{++}-ATPase. Essa Ca^{++}-ATPase do RS se correlaciona, mas é diferente da Ca^{++}-ATPase encontrada no sarcolema. A $[Ca^{++}]$ citosólica é também reduzida durante a diástole pela ação do antiportador $3Na^+$-$1Ca^{++}$ no sarcolema, bem como pela Ca^{++}-ATPase no sarcolema (Fig. 16-37).

A contração e o relaxamento cardíacos são ambos acelerados pelas catecolaminas. Quando as catecolaminas se ligam a seu receptor (β_1-adrenoceptor) a adenilato ciclase é ativada, aumentando os níveis intracelulares de AMPc, o que então leva à ativação da proteinocinase dependente de AMPc A (PKA). A PKA é responsável por vários efeitos na célula. Como já descrito, fosforila o canal de Ca^{++} no sarcolema e causa um aumento da entrada de Ca^{++} na célula e, por conseguinte, aumenta a força de contração. Além disso, a PKA fosforila outras proteínas que facilitam o relaxamento. Uma dessas proteínas é a **fosfolamban.** A fosfolamban normalmente inibe a Ca^{++}-ATPase do RS. Entretanto, quando fosforilada a ação inibitória da fosfolambana é diminuída e a



● **Figura 16-37.** Diagrama esquemático do movimento do cálcio no acoplamento excitação-contração no músculo cardíaco. O influxo de Ca^{++} do fluido intersticial, durante a excitação, dispara a liberação de Ca^{++} pelo retículo sarcoplasmático (RS). O Ca^{++} citosólico livre ativa a contração dos miofilamentos (sístole). O relaxamento (diástole) ocorre como resultado da captação de Ca^{++} pelo RS pela extrusão do Ca^{++} intracelular via antiportador $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$ e, em escala mais limitada, pela bomba Ca^{++}-ATPase. βR, receptor β-adrenérgico; AMPc-PK, proteinocinase dependente de AMPc.

absorção de Ca^{++} pelo RS aumenta. O aumento da atividade da Ca^{++}-ATPase do RS diminui a $[Ca^{++}]_i$, causando relaxamento. A PKA também fosforila a troponina I, que por sua vez inibe a ligação do Ca^{++} pela troponima C. Como resultado, a tropomiosina retorna a sua posição, bloqueando os sítios de ligação à miosina nos filamentos de actina, resultando em relaxamento.

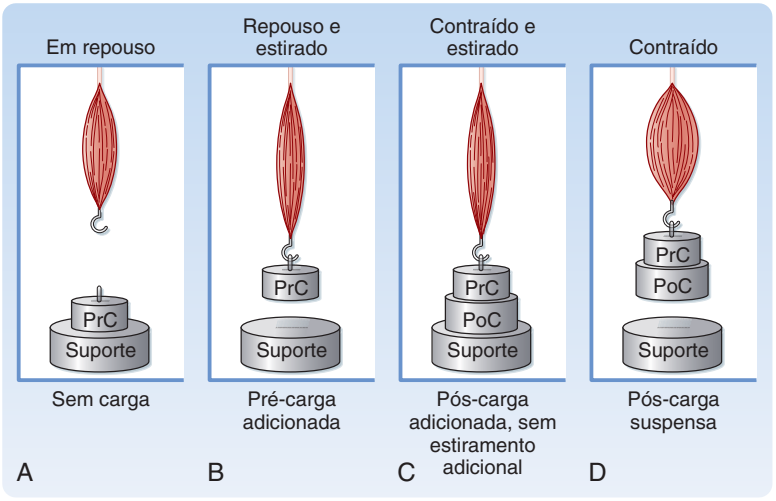
Maquinaria Contrátil Miocárdica e Contratilidade

A contração do músculo cardíaco é influenciada tanto pela **pré-carga** como pela **pós-carga** (Fig. 16-38). A pré-carga refere-se à força que estira as fibras musculares relaxadas. No ventrículo esquerdo, por exemplo, o enchimento sanguíneo e, consequentemente, o estiramento da parede durante a diástole representa a pré-carga. A pós-carga refere-se à força contra a qual o músculo em contração deve agir. Novamente sob a perspectiva do ventrículo esquerdo, a pós-carga é a pressão na aorta que deve ser superada pelo músculo ventricular esquerdo em contração para abrir a válvula aórtica e ejetar o sangue.

A pré-carga pode ser aumentada por maior enchimento do ventrículo esquerdo durante a diástole (*i. e.*, aumentando o **volume diastólico final**). Em volumes diastólicos finais baixos os aumentos da pressão de enchimento durante a diástole produzem pressão sistólica maior durante a contração subsequente. A pressão sistólica aumenta até que seja atingida pressão sistólica máxima na pré-carga ótima (Fig. 16-36). Se o enchimento diastólico prosseguir além desse ótimo não ocorrerá aumento adicional da pressão desenvolvida. Em pressões de enchimento muito altas o pico de pressão desenvolvida na sístole é, na verdade, reduzido.

Sendo a pré-carga constante, maior pressão sistólica pode ser atingida durante a contração ventricular aumentando-se a pós-carga (p. ex., aumentando-se a pressão aórtica via restrição do fluxo de sangue arterial para a periferia). Aumentos adicionais da pós-carga produzem picos de pressão sistólica progressivamente maiores. Porém, se a pós-carga continua a aumentar chega a ser tão alta que o ventrículo não consegue mais gerar força suficiente para abrir a válvula aórtica. Nesse ponto, a sístole ventricular é totalmente isométrica (*i. e.*, não ocorre ejeção de sangue) e, portanto, não se altera o volume ventricular durante a sístole. A pressão máxima desenvolvida pelo ventrículo esquerdo sob essas condições é a força isométrica máxima que o ventrículo é capaz de gerar em dada pré-carga. Em pré-cargas abaixo do volume ótimo de enchimento o aumento da pré-carga pode resultar em forças isométricas máximas maiores (Fig. 16-36).

No animal intacto, a pré e a pós-carga dependem de certas características do sistema vascular e do comportamento do coração. Em relação à vasculatura, o grau do tônus venomotor e da resistência periférica influencia a pré e a pós-carga. Em relação ao coração, uma variação da frequência ou do volume de ejeção pode também alterar a pré e a pós-carga. Portanto, fa-



● **Figura 16-38.** Pré-carga e pós-carga em um músculo papilar. **A,** Estágio de repouso — no coração intacto, pouco antes da abertura das válvulas AV. **B,** Pré-carga — no coração intacto, ao final do enchimento ventricular. **C,** Pré-carga mais pós-carga com suporte — no coração intacto, pouco antes da abertura da válvula aótica. **D,** Pré-carga mais pós-carga sem suporte — no coração intacto, ejeção ventricular com diminuição do volume ventricular. PoC , pós-carga; PrC, pré-carga; PrC + PoC, carga total.

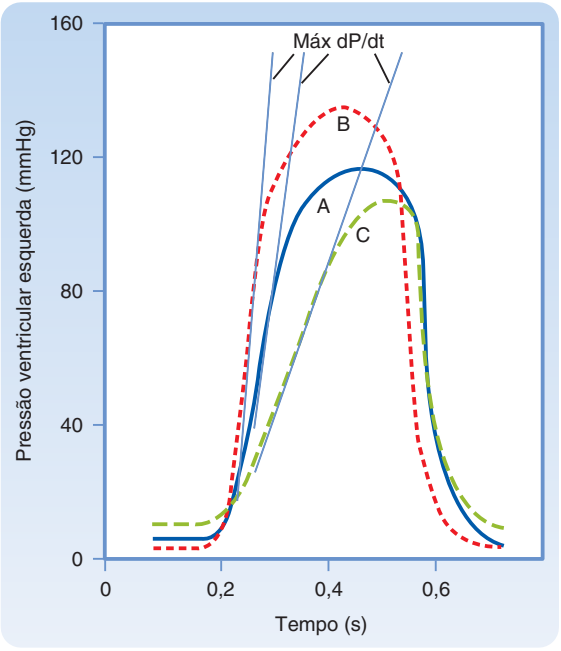
tores cardíacos e vasculares interagem entre si afetando a pré-carga e a pós-carga (Capítulo 19).

A contratilidade define o desempenho cardíaco para a pré e a pós-carga e determina a alteração do pico de força isométrica (pressão isovolumétrica) em dado comprimento inicial da fibra (volume diastólico final). A contratilidade pode ser aumentada por certos fármacos, tais como norepinefrina ou digitálicos, ou por aumento da frequência de contração **(taquicardia).** Tal aumento **(efeito inotrópico positivo)** produzido por essas intervenções se reflete na força desenvolvida e na velocidade de contração.

Índices de Contratilidade

Um índice razoável da contratilidade miocárdica pode ser derivado do contorno das curvas de pressão ventricular (Fig. 16-39). O coração hipodinâmico é caracterizado por pressão diastólica final elevada, aumento lento da pressão ventricular e por fase de ejeção ligeiramente reduzida (curva C, Fig. 16-39). O coração hiperdinâmico (curva B, Fig. 16-39) apresenta pressão diastólica final reduzida, aumento rápido da pressão ventricular e fase de ejeção breve. O ângulo ou o grau de inclinação (*slope*) do braço ascendente da curva de pressão ventricular indica a intensidade máxima do desenvolvimento de força pelo ventrículo. A velocidade máxima de variação da pressão, em função do tempo, ou seja, a **dP/dt máxima,** é ilustrada pelas tangentes à parte mais íngreme dos braços ascendentes das curvas de pressão ventricular na Figura 16-39. O ângulo do braço ascendente é máximo durante a fase isovolumétrica da sístole (Fig. 16-40). Em qualquer grau de enchimento ventricular o ângulo dá um índice da velocidade de contração inicial e, portanto, um índice de contratilidade.

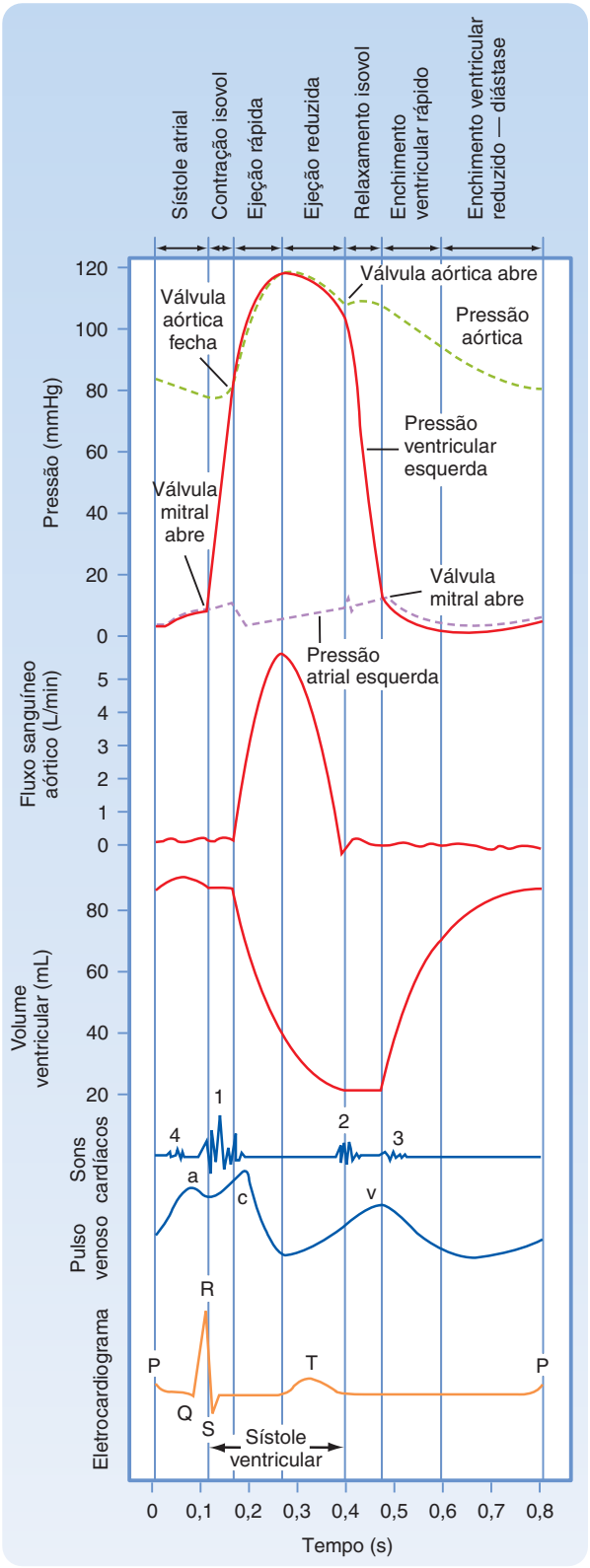
De forma semelhante, o estado contrátil do miocárdio pode ser obtido a partir da velocidade do fluxo sanguíneo que ocorre inicialmente na aorta ascendente durante o cliclo cardíaco (Fig. 16-40). Além disso, a **fração de ejeção,** que é a proporção entre o volume de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo a cada batimento **(volume de ejeção)** e o volume de sangue restante no ventrículo esquerdo no fim da diástole (volume diastólico final), é usada de rotina na clínica como índice de contratilidade.



● **Figura 16-39.** Curvas de pressão ventricular esquerda com tangentes desenhadas nas partes mais íngremes dos braços ascendentes indicando os valores máximos de dP/dt. A, controle; B, coração hiperdinâmico, como na administração de norepinefrina; C, coração hipodinâmico, como na parada cardíaca.

Câmaras Cardíacas

Os átrios são câmaras de baixa pressão e paredes finas que funcionam mais como grandes reservatórios condutores de sangue, para seus respectivos ventrículos, que como bombas importantes para a propulsão de sangue. Os ventrículos são constituídos por uma sequência contínua de fibras musculares que se originam no esqueleto fibroso, na base do coração (principalmente ao redor do orifício aórtico). Essas fibras se expandem na direção do ápice cardíaco, na superfície epicárdica. Passam em direção ao endocárdio e gradualmente têm rotação de 180 graus para se alinharem paralelamente às fibras epicárdicas e formar o endocárdio e os músculos papilares.



● **Figura 16-40.** Pulsos de pressão atrial esquerda e ventricular esquerda correlacionados no tempo com, o fluxo aórtico, o volume ventricular, os sons cardíacos, o pulso venoso e o eletrocardiograma do ciclo cardíaco completo.

No ápice do coração as fibras se torcem e se curvam para dentro, formando os músculos papilares. Na base do coração e ao redor dos orifícios das válvulas essas fibras miocárdicas formam massa muscular espessa e poderosa que não apenas diminui a circunferência ventricular para implementar a ejeção do sangue, mas também estreita os orifícios das válvulas AV e auxilia o fechamento dessas válvulas. A ejeção ventricular é também produzida pela redução do eixo longitudinal à medida que o coração começa a se estreitar em direção à base. A contração prematura da parte apical dos ventrículos, acoplada com a aproximação das paredes ventriculares, propele o sangue em direção aos tratos ventriculares de saída. O ventrículo direito, que desenvolve força média, correspondente a cerca de um sétimo da desenvolvida pelo ventrículo esquerdo, é consideravelmente mais fino que o ventrículo esquerdo.

Válvulas Cardíacas

As cúspides das válvulas cardíacas consistem em folhetos finos de tecido fibroso flexível, resistente e revestido por endotélio, que estão firmemente aderidos à base dos anéis fibrosos das válvulas. O movimento das cúspides valvares é essencialmente passivo, e a orientação das válvulas cardíacas é responsável pelo fluxo unidirecional do sangue pelo coração. Existem dois tipos de válvulas no coração: **atrioventriculares** e **semilunares** (Figs. 16-41 e 16-42).

Válvulas Atrioventriculares. A válvula tricúspide, localizada entre o átrio direito e o ventrículo direito, é formada por três cúspides, enquanto que a válvula mitral, encontrada entre o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo, tem duas cúspides. A área total das cúspides de cada válvula AV é aproximadamente o dobro do respectivo orifício AV, e assim ocorre sobreposição considerável dos folhetos quando as válvulas se encontram na posição fechada. Conectados às terminações livres das válvulas existem ligamentos finos e resistentes (cordas tendíneas) que se originam dos músculos papilares do ventrículo respectivo. Esses ligamentos impedem a eversão das válvulas durante a sístole ventricular.

No coração normal, os folhetos valvulares permanecem relativamente juntos durante o enchimento ventricular. A aproximação parcial da superfície das válvulas, durante a diástole, é causada pela corrente turbilhonar que prevalece atrás dos folhetos e pela tensão que é exercida pelas cordas tendíneas e músculos papilares.

Válvulas Semilunares. As válvulas pulmonar e aórtica estão localizadas entre o ventrículo direito e a artéria pulmonar e entre o ventrículo esquerdo e a aorta, respectivamente. Essas válvulas consistem em três cúspides em forma de taça, conectadas aos anéis valvulares (Figs. 16-41 e 16-42). No final da fase de ejeção reduzida da sístole ventricular o fluxo sanguíneo se reverte brevemente em direção aos ventrículos. Essa reversão do fluxo sanguíneo fecha as cúspides e impede a regurgitação de sangue para os ventrículos. Durante a sístole ventricular as cúspides não repousam sobre as paredes da artéria pulmonar e da aorta, mas flutuam na corrente de sangue em um ponto aproximadamente intermediário entre as paredes do vaso e sua posição fechada. Por trás das válvulas semilunares existem evaginações (seios de Valsalva) da artéria pulmonar e da aorta. Nesses seios se desenvolvem correntes turbilhonantes que

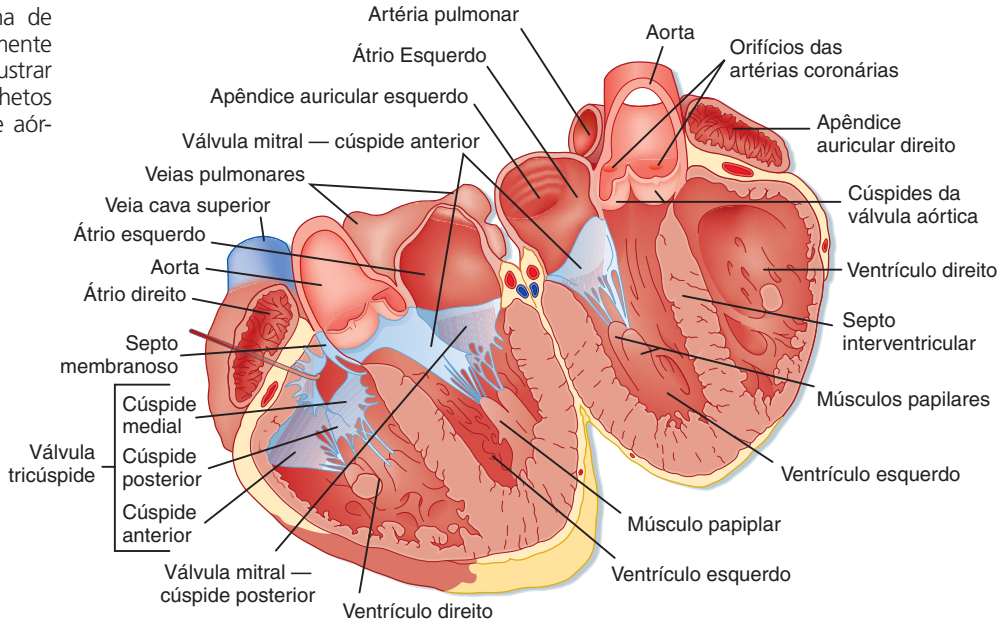


Figura 16-41. Diagrama de coração cortado perpendicularmente ao septo interventricular para ilustrar as relações anatômicas dos folhetos das válvulas atrioventriculares e aórticas.

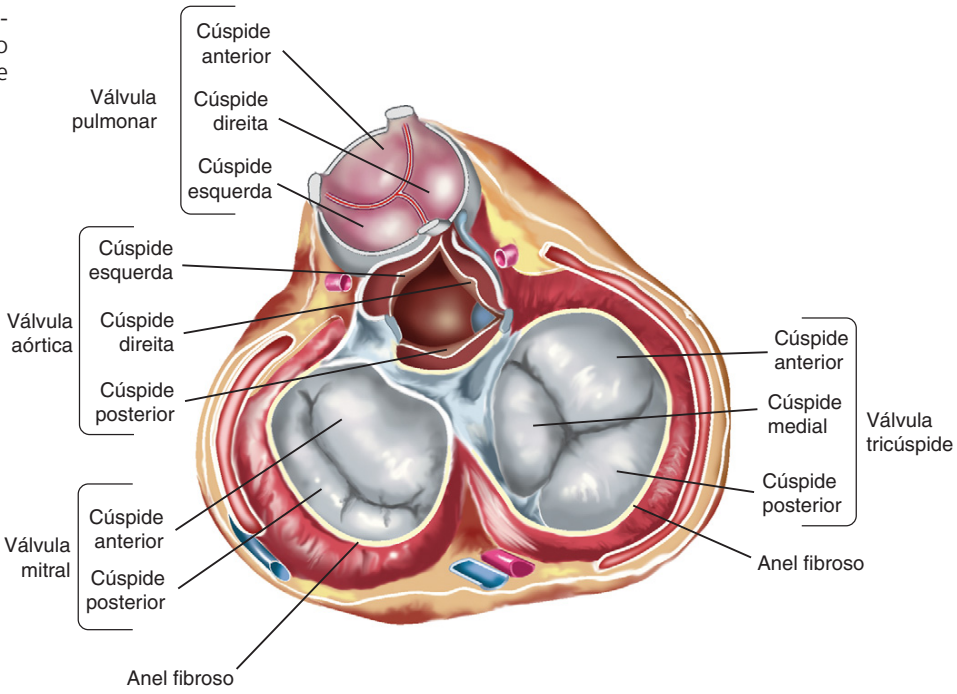


Figura 16-42. As quatro válvulas cardíacas vistas da base do coração. Note como os folhetos se sobrepõem nas válvulas fechadas.

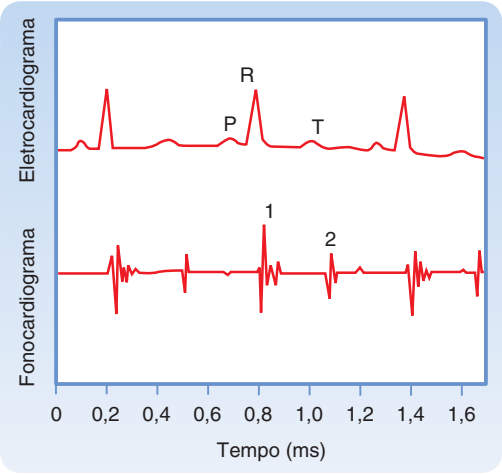
tendem a manter as cúspides das válvulas longe das paredes do vaso. Além disso, os orifícios das artérias coronárias direita e esquerda se encontram atrás das cúspides direita e esquerda, respectivamente, da válvula aórtica. Não fosse pela presença dos seios de Valsalva e das correntes turbilhonantes, os óstios coronários seriam bloqueados pelas cúspides das válvulas, cessando o fluxo sanguíneo coronário.

Pericárdio

O pericárdio recobre todo o coração e a porção cardíaca dos grandes vasos e se reflete sobre a superfície cardíaca como epicárdio. A bolsa normalmente contém pequena quantidade de fluido, que fornece lubrificação para o movimento contínuo do coração. O pericárdio não é muito distensível e, assim, apresenta forte resistência ao aumento acentuado e rápido do tamanho cardíaco. Por conseguinte, o pericárdio impede a distenção exagerada súbita das câmaras cardíacas. Entretanto, na ausência congênita de pericárdio ou após sua remoção cirúrgica a função cardíaca não é seriamente afetada. Todavia, com o pericárdio intacto o aumento da pressão diastólica em um ventrículo aumenta a pressão e diminui a complacência do outro ventrículo.

Bulhas Cardíacas

Quatro bulhas são usualmente geradas pelo coração, mas apenas duas são comumente audíveis por meio do



● **Figura 16-43.** Fonocardiograma ilustrando o primeiro e o segundo sons cardíacos e suas relações com as ondas P, R e T do eletrocardiograma. Cursos temporais = 0,04 segundo.

estetoscópio. Com amplificação eletrônica as bulhas menos intensas podem ser detectadas e registradas graficamente como um fonocardiograma. Esse método de registro dos sons cardíacos fracos ajuda a delinear a sincronização precisa entre as bulhas cardíacas e os outros eventos do ciclo cardíaco.

A primeira bulha cardíaca se inicia no começo da sístole ventricular (Fig. 16-43) e reflete o fechamento das válvulas AV. É o mais alto e longo dos sons, tendo qualidade crescendo-decrescendo e sendo mais bem ouvido sobre a região apical do coração. Os sons da válvula tricúspide são mais bem ouvidos no quinto espaço intercostal, logo à esquerda do esterno; os sons mitrais no quinto espaço intercostal, no ápice cardíaco.

A segunda bulha cardíaca, que ocorre com o fechamento abrupto das válvulas semilunares (Fig. 16-43), é composta por vibrações de frequência mais alta (mais aguda) e é de duração mais curta e de menor intensidade que a primeira bulha cardíaca. A porção do segundo som causada pelo fechamento da válvula pulmonar é mais bem ouvida no segundo interespaço torácico, logo à esquerda do esterno, enquanto que o causado pelo fechamento da válvula aórtica é mais bem ouvido no mesmo espaço intercostal, porém à direita do esterno. O som da válvula aórtica é geralmente mais alto que o da pulmonar, mas nos casos de hipertensão pulmonar ocorre o inverso. A natureza do segundo som cardíaco muda com a respiração. Durante a expiração apenas um som cardíaco é ouvido, que é um reflexo do fechamento simultâneo das válvulas pulmonar e aórtica. Entretanto, durante a inspiração o fechamento simultâneo da válvula pulmonar é atrasado, principalmente como resultado do aumento do fluxo sanguíneo via aumento do retorno venoso induzido pela inspiração.* Com esse fechamento retardado da válvula pulmonar o segundo som cardíaco pode ser dividido em dois componentes: isso é chamado de **desdobramento fisiológico** da segunda bulha cardíaca.

Uma terceira bulha é algumas vezes ouvida em crianças cujas paredes torácicas são finas ou em pacientes com insuficiência ventricular esquerda. Consiste em algumas vibrações de intensidade e frequência baixas, mais bem ouvidas na região do ápice cardíaco. As vibrações ocorrem no começo da diástole e são causadas pela terminação abrupta da distensão ventricular e pela desaceleração do sangue entrando nos ventrículos. A quarta bulha, ou bulha atrial, consiste em algumas oscilações de baixa frequência. Esse som é ocasionalmente ouvido em indivíduos normais. É causado pela oscilação do sangue e das câmaras cardíacas como resultado da contração atrial.

*Com a inspiração, a pressão intratorácica é reduzida (Capítulo 21), o que, então, aumenta o fluxo sanguíneo venoso para o átrio direito.

Ciclo Cardíaco

Sístole Ventricular

Contração Isovolumétrica. A fase entre o começo da sístole ventricular e a abertura das válvulas semilunares (quando a pressão ventricular aumenta abruptamente) é chamada de período de contração isovolumétrica (literalmente, "mesmo volume"). Esse termo é apropriado porque o volume ventricular permanece constante durante esse breve período (Fig. 16-40). O início da contração isovolumétrica também coincide com o pico da onda R no ECG, o início da primeira bulha cardíaca e o aumento inicial da pressão ventricular na curva de pressão ventricular após a contração atrial.

Ejeção. A abertura das válvulas semilunares marca o começo da fase de ejeção ventricular, que pode ser subdividida em uma fase inicial mais curta (ejeção rápida) e em uma fase tardia mais longa (ejeção reduzida). A fase de ejeção rápida distingue-se da fase de ejeção reduzida por três características: (1) aumento rápido das pressões ventricular e aórtica que terminam nos picos de pressão ventricular e aórtica, (2) decréscimo abrupto do volume ventricular e (3) aumento pronunciado do fluxo sanguíneo aórtico (Fig. 16-40). A redução rápida da pressão atrial esquerda, vista no começo da ejeção ventricular, resulta na descida da base do coração e no consequente estiramento dos átrios. Durante o período de ejeção reduzida, o fluxo de sangue da

NA CLÍNICA

Em corações sobrecarregados, como na insuficiência cardíaca congestiva, quando o volume ventricular é muito grande e as paredes ventriculares estão estiradas ao máximo, um terceiro som cardíaco é ouvido frequentemente. O terceiro som cardíaco em pacientes com doença cardíaca é, em geral, sinal grave. Quando o terceiro e o quarto (atrial) sons estão acentuados, como ocorre em certas condições anormais, podem ocorrer trincas de sons, lembrando o som de cavalos galopando (chamados ritmos de galope).

A insuficiência mitral e a estenose mitral produzem, respectivamente, rumores sistólicos e diastólicos que são mais bem ouvidos no ápice cardíaco. A insuficiência aórtica e a estenose aórtica, por outro lado, produzem respectivamente rumores diastólicos e sistólicos que são ouvidos com mais nitidez no segundo espaço intercostal, logo ao lado do esterno. As características desses rumores servem como guia importante para o diagnóstico de doenças valvulares.

aorta para os vasos sanguíneos periféricos excede o da ejeção ventricular e, assim, a pressão aórtica é diminuída. Pela sístole ventricular, o sangue retornando das veias periféricas para os átrios produz aumento progressivo da pressão atrial.

Note que durante o período de ejeção rápida a pressão ventricular esquerda excede ligeiramente a pressão aórtica e o fluxo sanguíneo aórtico se acelera (continua a aumentar), enquanto que durante a fase de ejeção ventricular reduzida o inverso é verdadeiro. Essa reversão do gradiente de pressão ventricular-aórtico, em presença de fluxo sanguíneo contínuo do ventrículo esquerdo para a aorta, é resultado do armazenamento de energia potencial nas paredes arteriais estiradas. Essa energia potencial armazenada desacelera o fluxo sanguíneo do ventrículo esquerdo para a aorta. O pico da curva de fluxo coincide com o ponto no qual a curva de pressão ventricular esquerda intercepta a curva de pressão aórtica durante a ejeção. A partir de então o fluxo desacelera (continua a diminuir) porque o gradiente de pressão foi revertido.

A Figura 16-40 mostra o traçado de curva do pulso venoso, registrada na veia jugular. Três ondas são evidentes. A **onda a** ocorre com o aumento da pressão causado pela contração atrial. A **onda c,** nesse traçado, é causada pelo impacto da artéria carótida comum contra a veia jugular adjacente e, até certo ponto, pelo fechamento abrupto da válvula tricúspide no início da sístole ventricular. Finalmente, a **onda v** reflete o aumento da pressão atrial associado ao enchimento atrial. Note que à exceção da onda c, o pulso venoso segue de muito perto a curva da pressão atrial.

Ao final da ejeção ventricular um volume de sangue aproximadamente igual ao ejetado durante a sístole permanece nas cavidades ventriculares. Esse volume residual é em geral constante em corações normais. No entanto, o volume residual diminui quando a frequência cardíaca aumenta ou quando a resistência vascular periférica diminui.

Diástole Ventricular

Relaxamento Isovolumétrico. O fechamento da válvula aórtica produz a incisura característica no braço descendente da curva de pressão aórtica e, também, produz a segunda bulha cardíaca (com algumas vibrações evidentes na curva de pressão atrial). A incisura marca o fim da sístole ventricular. O período entre o fechamento das válvulas semilunares e a abertura das válvulas AV é chamado de relaxamento isovolumétrico. É caracterizado pela redução abrupta da pressão ventricular, sem variação do volume ventricular.

Fase de Enchimento Rápido. A maior parte do enchimento ventricular ocorre imediatamente após a abertura das válvulas AV. Nesse ponto, o sangue que retornou para os átrios durante a sístole ventricular prévia é lançado subitamente nos ventrículos relaxados. Esse período de enchimento ventricular é chamado de fase de enchimento rápido. Na Figura 16-40 o início da fase de enchimento rápido é indicado pela redução da pressão ventricular esquerda abaixo da pressão atrial esquerda. Essa reversão na pressão abre a válvula mitral. O fluxo rápido de sangue dos átrios para os ventrículos relaxados produz decréscimo transiente da pressão atrial e ventricular e aumento agudo do volume ventricular.

NA CLÍNICA

Um aumento da contratilidade miocárdica, como o produzido pelas catecolaminas ou por digitálicos, em paciente com insuficiência cardíaca pode diminuir o volume residual ventricular e aumentar o volume e a fração de ejeção. Em corações severamente hipodinâmicos e dilatados, o volume residual fica muito maior que o volume de ejeção.

Diástase. A fase de enchimento ventricular rápido é seguida por uma fase de enchimento ventricular lento, chamada de diástase. Durante a diástase, o sangue retornando das veias periféricas flui para o ventrículo direito e o sangue vindo dos pulmões flui para o ventrículo esquerdo. Esse pequeno e lento enchimento ventricular é indicado pelo aumento gradual da pressão atrial, ventricular e venosa e do volume ventricular (Fig. 16-40).

Sístole Atrial. O início da sístole atrial ocorre logo após o início da onda P (despolarização atrial) no ECG. A transferência de sangue do átrio para o ventrículo, produzida pela contração atrial, completa o período de enchimento ventricular. A sístole atrial é responsável por pequeno aumento da pressão atrial, ventricular e venosa e também do volume ventricular (Fig. 16-40). Ao longo da diástole ventricular, a pressão atrial mal excede a pressão ventricular. Essa pequena diferença de pressão indica que a via pelas válvulas AV abertas durante o enchimento ventricular oferece baixa resistência.

Como não existem válvulas na junção entre as veias cavas e o átrio direito ou entre as veias pulmonares e o átrio esquerdo, a contração atrial pode forçar o sangue em ambas as direções. Entretanto, pouco sangue é de fato bombeado de volta para os afluentes venosos durante a breve contração atrial, principalmente devido à inércia do sangue que entra nos átrios.

A contribuição da contração atrial para o enchimento ventricular é governada, em grande parte, pela frequência cardíaca e pela posição das válvulas AV. Com

NA CLÍNICA

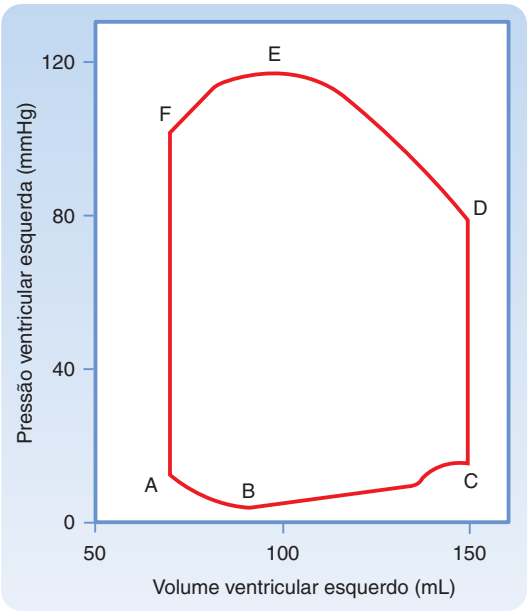
A contração atrial não é essencial para o enchimento ventricular, como pode ser observado em paciente com fibrilação atrial ou bloqueio cardíaco completo. Na fibrilação atrial, as miofibras atriais contraem de forma contínua e descoordenada e, portanto, não conseguem bombear sangue para os ventrículos. No bloqueio cardíaco completo os átrios e os ventrículos batem independentemente. Entretanto, o enchimento ventricular pode ser normal em pacientes com essas duas arritmias.

Em certas doenças, as válvulas AV podem ser muito estreitas (estenóticas). Sob tais condições a contração atrial assume papel muito mais importante no enchimento ventricular que no coração normal.

frequências cardíacas baixas, o enchimento praticamente cessa ao final da díastase, e a contração atrial pouco contribui para um enchimento adicional. Durante uma taquicardia, no entanto, a diástase é abreviada e a contribuição atrial pode ser substancial. Caso a taquicardia seja tão intensa que a fase de enchimento rápido é abreviada, a contração atrial assume grande importância na rápida propulsão do sangue para o ventrículo durante esse breve período do ciclo cardíaco. Se o período de relaxamento ventricular é tão curto que o enchimento fica seriamente prejudicado, mesmo a contração atrial não pode fornecer enchimento ventricular adequado. A consequente redução da ejeção cardíaca pode resultar em síncope (desmaio).

Relação Pressão-Volume

As mudanças da pressão e do volume ventricular esquerdos, ao longo do ciclo cardíaco, são resumidas na Figura 16-44. O enchimento diastólico começa em A, quando a válvula mitral abre e termina em C, quando a válvula mitral fecha. O decréscimo inicial na pressão ventricular esquerda (A a B), apesar do rápido influxo de sangue vindo do átrio esquerdo, é atribuído aos progressivos relaxamento e distensibilidade ventriculares. Durante o restante da diástole (B a C) o aumento da pressão ventricular reflete o enchimento ventricular e as variações das características elásticas passivas do ventrículo. Note que apenas um pequeno aumento da pressão acompanha o aumento substancial do volume ventricular durante a diástole (B a C). O pequeno aumento da pressão reflete a complacência do ventrículo esquerdo durante a diástole. O pequeno aumento da pressão, à esquerda de C, é causado pela contribuição da contração atrial ao enchimento ventricular. Com a contração isovolumétrica (C a D), a pressão aumenta rapidamente, mas o volume ventricular não se altera porque ambas as válvulas, mitral e aórtica, estão fechadas. Em D, a válvula aórtica abre e, durante a primeira fase de ejeção (ejeção rápida, D a E), a grande redução do volume é associada a aumento constante da pressão ventricular. Essa redução do volume é seguida pela ejeção reduzida (E a F) e por pequena diminuição da pressão ventricular. A válvula aórtica fecha em F e esse evento é seguido pelo relaxamento isovolumétrico (F a A), caracterizado por queda súbita da pressão. O volume ventricular não se altera durante o intervalo de F a A, porque as válvulas mitral e aórtica estão fechadas. A válvula mitral abre em A, completando o ciclo cardíaco.



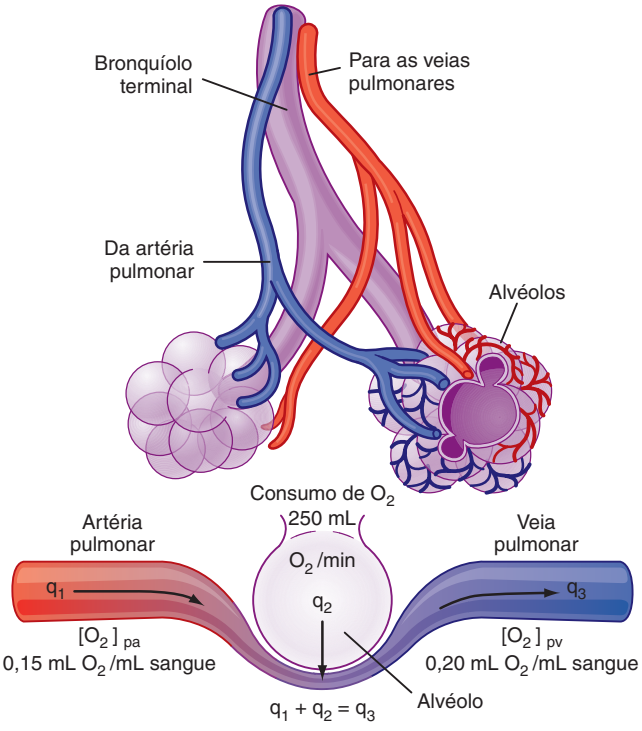
● **Figura 16-44.** Alça de pressão-volume do ventrículo esquerdo para um ciclo cardíaco único (ABCDEF).

Medida da Ejeção Cardíaca

Princípio de Fick

Em 1870, o fisiologista alemão Adolph Fick concebeu o primeiro método para medir a ejeção cardíaca em animais e pessoas vivos. A base para esse método, chamado de **princípio de Fick,** é simplesmente uma aplicação da lei de conservação de massas. O princípio deriva do fato de que a quantidade de O_2 que chega aos capilares pulmonares via artéria pulmonar, mais a quantidade de O_2 que entra nos capilares pulmonares vinda dos alvéolos, deve ser igual à quantidade de O_2 que é levada pelas veias pulmonares.

O princípio de Fick é demonstrado esquematicamente na Figura 16-45. A intensidade de distribuição de O_2 aos pulmões, q_1, é igual à concentração de O_2 no sangue arterial pulmonar, $[O_2]_{pa}$, multiplicado pelo fluxo sanguíneo arterial pulmonar, Q, que é igual à ejeção cardíaca; ou seja,



● **Figura 16-45.** Esquema ilustrando o princípio de Fick para a medida da ejeção cardíaca. A mudança da cor da artéria pulmonar para a veia pulmonar representa a mudança de cor do sangue à medida que o sangue venoso torna-se completamente oxigenado.

● **Equação 16-1**

$$q_1 = Q[O_2]_{pa}$$

Seja q_2 a captação efetiva de absorção de O_2 dos alvéolos pelos capilares pulmonares. No equilíbrio, q_2 é igual ao O_2 consumido pelo corpo. A intensidade em que o O_2 é levado pelas veias pulmonares, q_3, é igual à concentração de O_2 no sangue pulmonar venoso, que é, na prática, igual ao fluxo sanguíneo arterial pulmonar, Q; ou seja,

● **Equação 16-2**

$$q_3 = Q[O_2]_{pv}$$

Da conservação de massas,

● **Equação 16-3**

$$q_1 + q_2 = q_3$$

Portanto,

● **Equação 16-4**

$$Q[O_2]_{pa} + q_2 = Q[O_2]_{pv}$$

Resolvendo pela ejeção cardíaca,

● **Equação 16-5**

$$Q = q_2/([O_2]_{pv} - [O_2]_{pa})$$

A Equação 16-5 é a expressão matemática do princípio de Fick.

A determinação da ejeção cardíaca por esse método requer três valores: (1) consumo de O_2 pelo corpo, (2) a concentração de O_2 no sangue venoso ($[O_2]_{pv}$) e (3) a concentração de O_2 no sangue pulmonar arterial ($[O_2]_{pa}$). O consumo de O_2 é computado pelas medidas do volume e do conteúdo de O_2 no ar expirado em dado período. Como a concentração de O_2 no sangue arterial periférico é essencialmente idêntica à das veias pulmonares, $[O_2]_{pv}$ é determinada em amostra de sangue arterial periférico retirado por punção. As composições do sangue arterial pulmonar e de sangues venosos sistêmicos mistos são essencialmente idênticas umas às outras. Amostras para a análise de O_2 são obtidas da artéria pulmonar ou do ventrículo direito por meio de um cateter. Um cateter muito flexível, com um pequeno balão próximo à ponta, pode ser inserido em veia periférica. À medida que o tubo flexível avança, o fluxo de sangue o carrega em direção ao coração. Seguindo as variações de pressão o médico pode avançar com a ponta do cateter até a artéria pulmonar.

Usando os valores da Figura 16-45, a ejeção cardíaca pode ser calculada do modo seguinte. Com o consumo de O_2 de 250 mL/min, o conteúdo arterial de O_2 (venoso pulmonar) de 0,20 mL O_2/mL de sangue e o conteúdo venoso misto de O_2 (arterial pulmonar) de 0,15 mL O_2/mL de sangue, a ejeção cardíaca é igual a 250 (0,20 – 0,15) = 5.000 mL/min.

O princípio de Fick é também usado para estimar o consumo de O_2 pelos órgãos quando o fluxo sanguíneo e o conteúdo de O_2 nos sangues arterial e venoso pode ser determinado. Um rearranjo algébrico revela que o consumo de O_2 é igual ao fluxo sanguíneo multiplicado pela diferença de concentração de O_2 entre o sangue arterial e o venoso. Por exemplo, se o fluxo sanguíneo pelo rim é de 700 mL/min, o conteúdo arterial de O_2 é de 0,20 mL O_2/mL de sangue e o conteúdo venoso renal de O_2 é de 0,18 mL O_2/mL de sangue, e a intensidade do consumo de O_2 desse rim deve ser 700 (0,20 – 0,18) = 14 mL O_2/min.

A ejeção cardíaca pode ser medida de forma não-invasiva pela ecocardiografia Doppler. Por esse método, a velocidade do sangue na aorta ascendente é medida, e conhecendo-se a área transversal da aorta (também medida pela ecocardiografia) pode-se calcular o volume de sangue ejetado em um batimento único (*i. e.*, volume bombeado). Multiplicando-se o volume bombeado pela frequência cardíaca obtém-se o valor da ejeção cardíaca em litros por minuto.

Consumo Cardíaco de Oxigênio e Trabalho

O consumo de O_2 pelo coração depende da quantidade e do tipo de atividade realizada pelo coração. Sob condições basais, o consumo de O_2 pelo miocárdio é de cerca de 8 a 10 mL/min./100 g de coração. Ele pode aumentar várias vezes durante o exercício e diminuir moderadamente sob condições como hipotensão e hipotermia. O conteúdo de O_2 no sangue venoso cardíaco é normalmente baixo (cerca de 5 mL/dL), e o miocárdio pode receber pouco O_2 adicional via absorção extra do sangue coronário. Portanto, o aumento da demanda de O_2 pelo coração deve ser atendido por aumento do fluxo sanguíneo coronariano (Capítulo 17). Em experimentos com o batimento cardíaco interrompido, mas com a perfusão coronariana mantida, o consumo de O_2 caiu a 2 mL/min/100 g ou menos, o que ainda é seis a sete vezes maior que o consumo de O_2 pelo músculo esquelético em repouso.

O trabalho ventricular esquerdo por batimento (trabalho de bombeamento) é aproximadamente igual ao produto do volume bombeado pela pressão média da aorta contra a qual o sangue é ejetado pelo ventrículo esquerdo. O trabalho cardíaco, **W,** pode ser definido como

● **Equação 16-6**

$$W = \int_{t_1}^{t_2} PdV$$

Ou seja, cada pequeno aumento de volume que é bombeado, **dV,** é multiplicado pela pressão associada, **P,** e os produtos **(PdV)** são integrados ao longo do tempo de interesse, $\mathbf{t_2 - t_1}$, resultando no trabalho total. Sob condições de fluxo contínuo,

● **Equação 16-7**

$$W = PV$$

Na ejeção cardíaca de repouso o componente da energia cinética é desprezível. No entanto, com ejeção cardíaca alta, como no exercício de resistência, o componente da energia cinética pode representar até 50% do trabalho cardíaco total. Dividindo a pressão aórtica pela metade e simultaneamente duplicando a ejeção cardíaca, ou vice-versa, resultará no mesmo valor de trabalho cardíaco. Entretanto, as demandas de O_2 são maiores, dada qualquer quantidade de trabalho cardíaco, quando uma maior proporção do trabalho cardíaco representa o trabalho de pressão em oposição ao trabalho de volume. O aumento da ejeção cardíaca sob pressão aórtica constante (trabalho de volume) é conseguido apenas com um pequeno aumento no consumo ventricular de O_2, enquanto que o aumento da pressão arterial com a ejeção cardíaca constante (trabalho de pressão) é acompanhado por grande aumento do consumo de O_2 pelo miocárdio. Portanto, o consumo de O_2 pelo miocárdio não se correlaciona necessariamente

com o trabalho cardíaco geral. A grandeza e a duração da pressão ventricular de fato se correlacionam com o consumo ventricular esquerdo de O_2.

O trabalho do ventrículo direito corresponde a um sétimo do efetuado pelo ventrículo esquerdo, porque a resitência vascular pulmonar é bem menor que a resistência vascular sistêmica.

Eficiência Cardíaca

A eficiência do coração pode ser calculada como a proporção entre o trabalho realizado e o total de energia consumida. Se o consumo de O_2 médio pode ser considerado como 9 mL/min/100 g para ambos os ventrículos, um coração de 300 g consome 27 mL O_2/min. Esse valor é equivalente a 130 calorias, quando o quociente respiratório é 0,82. Juntos, os ventrículos realizam cerca de 8 kg-m de trabalho por minuto, o que é equivalente a 18,7 calorias. Portanto, a eficiência cardíaca global é de cerca de 14%.

● Equação 16-8

$$18{,}7/130 \times 100 = 14\%$$

A eficiência mecânica global do coração é um pouco maior (18%), e é determinada pela subtração do consumo de O_2 pelo coração parado (assistólico) (cerca de 2 mL/min/100 g) do consumo de O_2 cardíaco total no cálculo da eficiência. A eficiência do coração como bomba é relativamente baixa. Durante o exercício físico, a eficiência aumenta porque a pressão arterial média apresenta pequena variação, enquanto que a ejeção cardíaca e o trabalho aumentam consideravelmente sem aumento proporcional do consumo de O_2 pelo miocárdio. É interessante notar que a eficiência química do coração é, no entanto, bastante alta, como indicado pela estimativa de 60% para a eficiência da geração de ATP via fosforilação oxidativa. A energia consumida pelo metabolismo cardíaco, que não contribui para a propulsão do sangue pelo corpo, aparece na forma de calor. A energia do sangue fluindo também é dissipada na forma de calor.

Utilização de Substrato

O coração é versátil em seu uso de subtratos e, dentro de certos limites, a absorção de determinado substrato é diretamente proporcional à sua concentração arterial. O uso de um substrato pelo coração é também influenciado pela presença ou ausência de outros substratos. Por exemplo, a adição de lactato ao sangue que perfunde um coração metabolizando glicose leva à redução da absorção de glicose, e vice-versa. Em concentrações sanguíneas normais, glicose e lactato são consumidos em intensidades aproximadamente iguais.

Em contraste, a absorção de piruvato é muito baixa, como é sua concentração arterial. Para a glicose, o limiar de concentração é de cerca de 4 mM. Abaixo desse nível sanguíneo nenhuma glicose é absorvida pelo miocárdio. A insulina reduz o limiar de glicose e aumenta a absorção de glicose pelo coração. O limiar de utilização de lactato é muito baixo; a insulina não afeta sua absorção. Sob condições de hipóxia, a utilização de glicose é facilitada por aumento na intensidade de transporte através da membrana celular miocárdica. Entretanto, o lactato não pode ser metabolizado pelo coração hipóxico, e é produzido pelo coração sob condições anaeróbicas. A produção de lactato pelo coração hipóxico se associa à degradação do glicogênio cardíaco.

Do O_2 total consumido pelo coração, apenas 35% a 40% podem ser contabilizados na oxidação de carboidratos. Portanto, o coração retira a maior parte de sua energia obtida da oxidação de fontes de não carboidratos, especialmente ácidos graxos esterificados e não-esterificados que representam cerca de 60% do consumo de O_2 pelo miocárdio em indivíduos no estado pós-absortivo. Diversos ácidos graxos têm distintos limiares de captação pelo miocárdio, mas esses ácidos são em geral usados proporcionalmente à sua concentração arterial. Corpos cetônicos, especialmente o acetoacetato, são imediatamente oxidados pelo coração e representam a maior fonte de energia na acidose diabética. Como, para os substratos carboidratados, o uso de não-carboidratos é influenciado pela presença de outros substratos não carboidratos ou carboidratos Assim, dentro de certos limites o coração usa preferencialmente o substrato que está disponível em maior concentração. A contribuição da oxidação de aminoácidos para o gasto de energia cardíaco é pequena.

Normalmente o coração obtém sua energia via oxidação fosforilativa, na qual cada mol de glicose é transformado em 36 mol de ATP. Contudo, durante a hipóxia a glicólise assume o controle e 2 mol de ATP são obtidos de cada mol de glicose; a β-oxidação de ácidos graxos também é reduzida. Se a hipóxia é prolongada, creatina fosfato e até o ATP celular são depletados.

Na isquemia, o ácido láctico se acumula e reduz o pH intracelular. Essa condição inibe a glicólise, o uso de ácidos graxos e a síntese proteica e, portanto, resulta em dano celular, com a eventual necrose das células miocárdicas.

NA CLÍNICA

A maior demanda energética do trabalho de pressão do que do trabalho de volume é de importância clínica, especialmente na estenose aórtica. Nessa condição o consumo de O_2 pelo ventrículo esquerdo aumenta principalmente devido à alta pressão intraventricular desenvolvida durante a sístole. Entretanto, a pressão de perfusão coronariana e, assim, o suprimento de O_2 é normal ou reduzido devido à queda da pressão pelo orifício estreitado da válvula aórtica.

CONCEITOS-CHAVE

1. Os potenciais de ação transmembrana, registrados em miócitos cardíacos, podem apresentar as cinco fases a seguir:

   Fase 0: A fase ascendente do potencial de ação começa quando um estímulo supralimiar despolariza rapidamente a membrana pela ativação dos canais rápidos de Na^+.

   Fase 1: Repolarização prematura é causada pelo efluxo de K^+, através dos canais transmembrana, que conduzem a corrente transiente de efluxo, i_{to}.

   Fase 2: O platô representa o balanço entre o influxo de Ca^{++}, através dos canais transmembrana, de

Ca^{++}, e o efluxo de K^+ através de diversos tipos de canais de K^+.

Fase 3: A repolarização final começa quando o efluxo de K^+ excede o influxo de Ca^{++}. A repolarização parcial resultante rapidamente aumenta a condutância ao K^+ e restaura a repolarização completa.

Fase 4: O potencial de repouso da célula completamente repolarizada é determinado pela condutância da membrana celular ao K^+, principalmente através dos canais i_{K1}.

2. Os potenciais de ação de resposta rápida são registrados nas fibras miocárdicas atriais e ventriculares e nas fibras ventriculares especiais condutoras (Purkinje). O potencial de ação é caracterizado por sua grande amplitude, rápida despolarização e platô relativamente longo. O período refratário efetivo das fibras de resposta rápida começa na fase de despolarização do potencial de ação e persiste até a metade da fase 3. A fibra é relativamente refratária durante o restante da fase 3, e recobra sua excitabilidade completa assim que fica totalmente repolarizada (fase 4).

3. Os potenciais de ação de resposta lenta são registrados nas células nodais SA e AV e em células miocárdicas anormais que foram parcialmente despolarizadas. O potencial de ação é caracterizado por potencial de repouso menos negativo, menor amplitude, despolarização menos rápida e platô mais curto que o potencial de ação de resposta rápida típico. A despolarização nas fibras de resposta lenta é produzida pela ativação de canais de Ca^{++}. As fibras de resposta lenta ficam totalmente refratárias no começo da despolarização e sua excitabilidade parcial não é recuperada até tardiamente na fase 3, ou até que a fibra esteja completamente repolarizada.

4. Normalmente o nódulo SA serve de marca-passo cardíaco para iniciar o impulso cardíaco. Esse impulso se propaga do nódulo SA aos átrios e atinge o nódulo AV. Após retardo no nódulo AV, o impulso cardíaco é propagado pelos ventrículos. *Foci* ectópicos no átrio, no nódulo AV ou no sistema His-Purkinje, podem iniciar impulsos cardíacos propagáveis se as células marca-passo normais no nódulo SA estão suprimidas ou se a ritmicidade das células automáticas ectópicas está anormalmente aumentada.

5. Sob certas condições anormais, pós-despolarizações podem ser provocadas por um potencial de ação que deveria ser normal. As EADs surgem no início da fase 3 de potencial de ação normal. Ocorrem, mais comumente, quando a duração do ciclo básico dos batimentos iniciadores é muito longa e quando os potenciais de ação cardíacos são anormalmente longos. As DADs aparecem ao final da fase 3 ou na fase 4. Ocorrem, mais comumente, quando a duração do ciclo básico dos batimentos iniciadores é curta e quando as células cardíacas estão sobrecarregadas de Ca^{++}.

6. Arritmias reentrantes ocorrem quando o impulso cardíaco atravessa uma alça de fibras cardíacas e reentra em tecido previamente excitado, quando o impulso é conduzido lentamente ao redor da alça e quando o impulso é bloqueado, de forma unidirecional, na mesma seção da alça.

7. O ECG, que é registrado na superfície do corpo, traça a condução do impulso cardíaco pelo coração. O ECG pode ser usado para detectar e analisar certas arritmias cardíacas, tais como ritmos sino-atriais alterados, bloqueios de condução AV, despolarização prematuras, taquicardias ectópicas e fibrilação atrial e ventricular.

8. Na excitação, canais de Ca^{++} dependentes de voltagem se abrem, permitindo a entrada desse íon na célula. O influxo de Ca^{++} provoca a liberação de Ca^{++} pelo retículo sarcoplasmático. A $[Ca^{++}]_i$ elevada produz a contração dos miofilamentos. O relaxamento é obtido via restauração da $[Ca^{++}]$ citosólica por meio do bombeamento desse íon de volta para o retículo sarcoplasmático, e pela troca por Na^+ extracelular através do sarcolema. A velocidade e a força de condução são funções da $[Ca^{++}]_i$. A força e a velocidade são inversamente proporcionais entre si, de modo que sem carga a velocidade é máxima. Em contração isovolumétrica não ocorre qualquer encurtamento externo.

9. Na contração ventricular, a pré-carga é o estiramento das fibras pelo sangue durante o enchimento ventricular. A pós-carga é a pressão arterial contra a qual o ventrículo ejeta o sangue. O aumento do comprimento da fibra miocárdica, como ocorre com o aumento do enchimento ventricular (pré-carga) durante a diástole, produz contração ventricular mais forte. Essa relação entre comprimento da fibra e força de contração é conhecida como relação de Frank-Starling ou lei do coração de Starling.

10. A contratilidade é expressão do desempenho cardíaco em determinadas pré e pós-carga. A contratilidade pode ser modulada pelo sistema nervoso autônomo.

11. A ejeção cardíaca pode ser determinada, de acordo com o princípio de Fick, medindo-se o consumo de O_2 pelo corpo (q_2) e o conteúdo arterial ($[O_2]_a$) e venoso misto ($[O_2]_v$) de oxigênio no sangue. A ejeção cardíaca = $q_2/([O_2]_a - [O_2]_v)$. Pode ser também medida de forma não invasiva pela ecocardiografia Doppler.

12. O miocárdio funciona apenas aerobicamente e, em geral, usa substratos na proporção de suas concentrações arteriais.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 17

Propriedades dos Vasos

A vasculatura consiste em um sistema fechado de tubos, ou vasos, que distribui o sangue do coração para os tecidos e retorna o sangue dos tecidos para o coração. Pode ser dividida em três componentes: o **sistema arterial,** que leva o sangue do coração e o distribui para os tecidos; o **sistema venoso,** que retorna o sangue dos tecidos para o coração; e a **microcirculação,** que separa os sistemas arterial e venoso e é o local onde os nutrientes e os produtos do metabolismo celular são trocados entre o sangue e os tecidos. Esses componentes da vasculatura são apresentados neste capítulo. Além disso, são discutidas as propriedades do fluxo sanguíneo para leitos vasculares específicos e tecidos. Como introdução para esse material, será revista a física do sangue/fluxo de fluidos pela vasculatura (*i. e.,* **hemodinâmica**).

HEMODINÂMICA

A física do fluxo de fluidos por tubos rígidos fornece a base para o entendimento do fluxo de sangue pelos vasos sanguíneos, embora os vasos sanguíneos não sejam tubos rígidos (*i. e.,* eles são distensíveis) e o sangue não seja um fluido homogêneo simples. O conhecimento desses princípios físicos permite o entendimento das inter-relações da velocidade do fluxo sanguíneo, da pressão sanguínea e das dimensões dos vários componentes da circulação sistêmica.

Velocidade da Corrente Sanguínea

A velocidade, quando relacionada ao movimento de fluidos, é a distância percorrida por partícula do fluido em relação ao tempo, e é expressa em unidades de distância por unidade de tempo (p. ex., cm/s). Isso contrasta com o fluxo, que é a intensidade do deslocamento de um volume do fluido e é expresso em unidades de volume por unidade de tempo (p. ex., cm^3/s). Em um tubo rígido, a velocidade (v) e o fluxo (Q) são relacionados entre si pela área de secção transversal (A) do tubo:

● Equação 17-1

$$v = Q/A$$

As inter-relações de velocidade, fluxo e área são mostradas na Figura 17-1. Devido à conservação da massa requerer que o fluxo do fluido por tubo rígido seja constante, a velocidade do fluido variará inversamente com a área da secção transversa. Assim, a velocidade do fluxo do fluido é maior na secção do tubo com área menor de secção transversa e mais baixa na secção do tubo com área maior de secção transversa.

Como mostrado na Figura 15-3, a velocidade diminui progressivamente quando o sangue passa pelo sistema arterial. Nos capilares, a velocidade diminui até um valor mínimo. Quando o sangue, então, passa centralmente pelo sistema venoso em direção ao coração, a velocidade aumenta de novo e de forma progressiva. As velocidades relativas nos vários componentes do sistema circulatório estão relacionadas apenas às áreas de secção transversa respectivas.

Relação entre Velocidade e Pressão

A energia total em um sistema hidráulico consiste em três componentes: pressão, gravidade e velocidade. A velocidade do fluxo sanguíneo pode ter efeito importante sobre a pressão dentro do tubo. Considere o efeito da velocidade, sobre a pressão, em um tubo com diferentes áreas de secção transversa (Fig. 17-2). Um fluido ideal flui por esse sistema, no qual a energia total permanece constante. A pressão total, dentro do tubo, se iguala à pressão lateral (estática) mais a pressão dinâmica. O componente gravitacional pode ser negligenciado, porque o tubo é horizontal. As pressões totais, nos segmentos A, B e C, serão iguais, considerando que a energia perdida pela viscosidade é negligenciável (esse fluido é um "fluido ideal"). O efeito da velocidade sobre o componente dinâmico (P_{din}) pode ser estimado como:

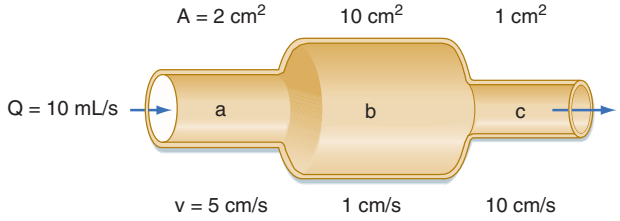
● Equação 17-2

$$P_{din} = \rho v^2/2$$

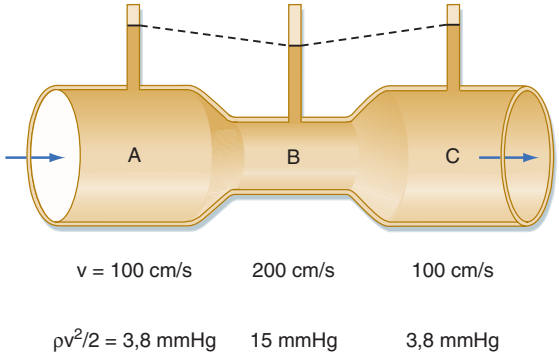
onde ρ é a densidade do fluido (g/cm^3) e v é a velocidade (cm/s). O fluido tem densidade de 1 g/cm^3. Na secção A, a pressão lateral é de 100 mmHg; note que 1 mmHg é igual a 1.330 dinas/cm^2. Da equação 17-2, P_{din} = 5.000 dinas/cm^2 ou 3,8 mmHg. Na estreita secção B do tubo, onde a velocidade é duas vezes maior, P_{din} = 20.000 dinas/cm^2 ou 15 mmHg. Assim, a pressão lateral na secção B será 15 mmHg menor que a pressão total, considerando que a pressão lateral nas secções A e C será apenas 3,8 mmHg menor. Na maioria dos locais arteriais o componente dinâmico será uma fração negligenciável da pressão total. Entretanto, nos locais de constrição arterial ou obstrução, a alta velocidade de fluxo é associada à grande energia cinética e, portanto, o componente dinâmico da pressão pode aumentar significativamente. Assim, a pressão seria reduzida e a perfusão dos segmentos distais seria diminuída de maneira correspondente. Este exemplo ajuda a explicar como ocorrem as variações da pressão do vaso que é estreitado por aterosclerose ou espasmo da parede do vaso sanguíneo. Assim, em secções estreitas do tubo o componente dinâmico aumenta significativamente porque a velocidade do fluxo é associada uma grande energia cinética.

Relação entre Pressão e Fluxo

A lei mais fundamental que governa o fluxo dos fluidos por tubos cilíndricos foi derivada, de forma empírica, pelo fisiologista francês Poiseuille. Ele estava interessado principalmente nos determinantes físicos do fluxo



● **Figura 17-1.** Como o fluido segue por um tubo de área de secção transversa variável, A, a velocidade linear, v, varia inversamente com a área da secção transversa.



● **Figura 17-2.** Em um retalho estreito, B, do tubo, a velocidade linear v e, assim, o componente dinâmico da pressão, $\rho v^2/2$, são maiores que nas secções dilatadas, A e C, do mesmo tubo. Se a energia total é virtualmente constante ao longo do tubo (*i. e.,* se a energia perdida devido à viscosidade for negligenciável), a pressão lateral no trecho estreitado será menor que a pressão lateral nos trechos dilatados do tubo.

sanguíneo, mas substituiu o sangue por líquidos simples em suas medidas do fluxo por tubos capilares de vidro. Seu trabalho foi tão preciso e importante que suas observações foram chamadas de **lei de Poiseuille.**

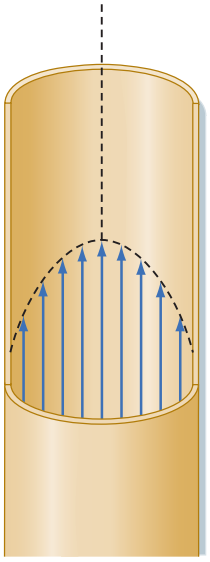
Lei de Poiseuille

A lei de Poiseuille se aplica ao fluxo laminar estável (*i. e.*, não-pulsátil) dos fluidos newtonianos por tubos cilíndricos rígidos. Um fluido newtoniano é aquele cuja viscosidade permanece constante, e o fluxo laminar é um tipo de movimento no qual o fluido se move como uma série de camadas individuais, com cada camada se movendo com velocidade diferente de suas camadas vizinhas (Fig. 17-3). No caso do fluxo laminar pelo tubo, o fluido consiste em uma série de tubos concêntricos infinitesimalmente finos que deslizam uns sobre os outros. Apesar das diferenças presentes no sistema vascular (*i. e.,* o fluxo é pulsátil, os vasos não são cilindros rígidos e o sangue não é um fluido newtoniano), a lei de Poiseuille fornece *insights* valiosos sobre os fatores determinantes do fluxo sanguíneo, pelo sistema vascular.

A lei de Poiseuille descreve o fluxo dos fluidos por tubos cilíndricos, em termos de fluxo, pressão, dimensões do tubo e viscosidade do líquido.

● **Equação 17-3**

$$Q = \frac{\pi (P_i - P_o) r^4}{8 \eta l}$$



● **Figura 17-3.** Quando o fluxo é laminar todos os elementos do fluido se movem por linhas de fluxo paralelas ao eixo do tubo; o fluido não se move em direção radial ou circunferencial. A camada do fluido em contato com a parede não se movimenta; o fluido que se move ao longo do eixo central do fluido tem a velocidade máxima.

onde
Q = fluxo
$P_i - P_o$ = gradiente de pressão de entrada (i) do tubo e saída (o)
r = raio do tubo
l = comprimento do tubo
η = viscosidade do fluido

Como fica claro pela equação, o fluxo pelo tubo aumentará quando o gradiente de pressão aumentar, e diminuirá quando a viscosidade do fluido ou o comprimento do tubo aumentar. O raio do tubo é fator crítico na determinação do fluxo, porque é aumentado para a quarta potência. Como descrito adiante, o raio do tubo é o maior determinante da resistência ao fluxo.

Resistência ao Fluxo

Na teoria elétrica, a **lei de Ohm** estabelece que a resistência, R, se iguala à proporção da queda da voltagem, E, para o fluxo da corrente, I.

● **Equação 17-4**

$$R = E/I$$

De modo semelhante, na mecânica dos fluidos a resistência hidráulica, R, pode ser definida como a proporção da queda da pressão, $P_i - P_o$, para o fluxo, Q.

● **Equação 17-5**

$$R = \frac{P_i - P_o}{Q}$$

Para o fluxo laminar estável do fluido newtoniano por um tubo cilíndrico, os componentes físicos da resistência hidráulica podem ser apreciados pelo rearranjo da lei de Poiseuille para se chegar à equação da resistência hidráulica:

● **Equação 17-6**

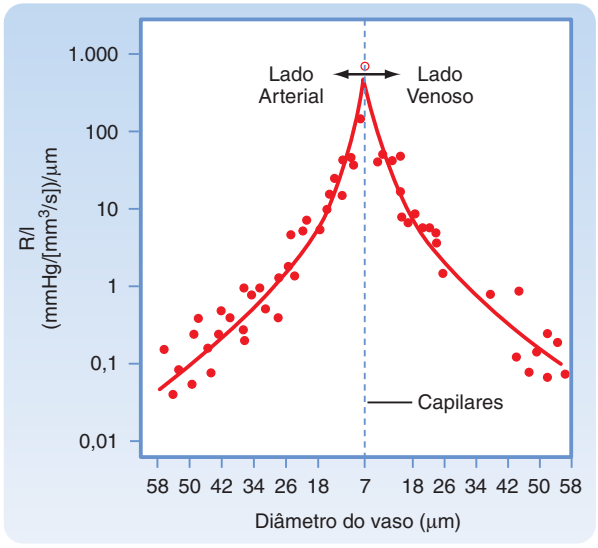
$$R = \frac{P_i - P_o}{Q} = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

Assim, quando a lei de Poiseuille é aplicada, a resistência ao fluxo depende, apenas, das dimensões do tubo e das características do fluido.

O determinante principal da resistência ao fluxo de sangue por qualquer vaso é o calibre do vaso, porque a resistência varia inversamente em relação à quarta potência do raio do tubo. Na Figura 17-4, a resistência ao fluxo pelos pequenos vasos sanguíneos foi medida, e a resistência por unidade de comprimento do vaso (R/I) foi grafada contra o diâmetro do vaso. Como mostrado, a resistência é mais alta nos capilares (diâmetro de 7 μm), e diminui quando os vasos aumentam de diâmetro nos lados arterial e venoso dos capilares. Os valores de R/I são virtualmente proporcionais à quarta potência do diâmetro (ou raio) dos vasos maiores nos dois lados dos capilares.

Ocorrem variações da resistência vascular quando o calibre dos vasos muda. O fator mais importante que leva à variação do calibre do vaso é a contração das células do músculo liso circular na parede do vaso. As variações da pressão interna também alteram o calibre dos vasos sanguíneos e, assim, alteram a resistência ao fluxo sanguíneo por esses vasos. Os vasos sanguíneos são tubos elásticos. Portanto, quanto maior a pressão transmural (*i. e.,* diferença entre pressão interna e externa) através da parede de um vaso maior o calibre do vaso e menor sua resistência hidráulica.

É aparente, na Figura 15-3, que a maior queda da pressão ocorre nas artérias e arteríolas muito pequenas. Entretanto, os capilares com diâmetro médio de cerca de 7 μm apresentam maior resistência para o fluxo sanguíneo. Contudo, é nas arteríolas, e não nos capilares, que se tem a maior resistência de todas as diferentes variedades dos vasos sanguíneos que se estendem em série uma com a outra (como na Fig. 15-3). Esse paradoxo aparente se relaciona aos números relativos dos capilares e arteríolas em paralelo. A explicação simples é que existem mais capilares que arteríolas na circulação sistêmica, e a resistência total nos muitos capilares dispostos em paralelo é muito menor que a resistência total pelas poucas arteríolas dispostas em paralelo. Além disso, as arteríolas têm uma camada espessa de fibras circulares de músculo liso que podem variar o raio do lúmen. Mesmo pequenas mudanças no raio alteram muito a resistência, como pode ser visto na equação da resistência hidráulica (Equação 17-6), considerando que R varia inversamente com r^4.



● **Figura 17-4.** Resistência por unidade de comprimento (R/I) para pequenos vasos sanguíneos individuais. Os capilares com diâmetro de 7 μm são denotados pela linha pontilhada vertical. As resistências das arteríolas são grafadas à esquerda e as resistências das vênulas à direita da linha pontilhada vertical. Para os dois tipos de vasos a resistência por unidade de comprimento é inversamente proporcional à quarta potência do diâmetro do vaso (D). (Redesenhado de Lipowsky HH et al.: Circ. Res. 43:738, 1978).

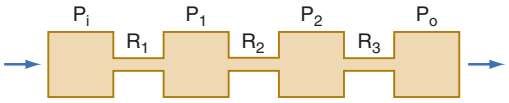
Resistências em Série e em Paralelo

No sistema cardiovascular os vários tipos de vasos listados ao longo do eixo horizontal na Figura 15-4 se estendem em série um com o outro. Os membros individuais de cada categoria de vaso são dispostos, na maioria das vezes, em paralelo um com o outro (Fig. 15-1). Assim, os capilares em todo o corpo estão na maioria dos casos em paralelo, exceto na vasculatura renal (na qual os capilares peritubulares estão em série com os capilares glomerulares) e na vasculatura esplâncnica (na qual os capilares intestinais e hepáticos estão alinhados em série um com o outro). A resistência hidráulica total dos componentes dispostos em série ou em paralelo pode ser derivada do mesmo modo como as combinações análogas das resistências elétricas.

Resistência dos Vasos em Série. Três resistências hidráulicas, R_1, R_2 e R_3, estão dispostas em série no sistema descrito na Figura 17-5. A queda da pressão no sistema inteiro (*i. e.,* a diferença entre a pressão de influxo, P_i, e a pressão de efluxo, P_o) consiste na soma das quedas de pressão em cada resistência individual (equação a). No estado estável, o fluxo Q, ao cruzar qualquer secção transversa, deve ser igual ao fluxo em qualquer outra secção transversa. Dividindo cada componente da equação por Q (equação b), é evidente, pela definição da resistência (Equação 17-5), que para as resistências em série a resistência total R_t do sistema inteiro é igual à soma das resistências individuais, assim,

● **Equação 17-7**

$$R_t = R_1 + R_2 + R_3$$



(a) $P_i - P_o = (P_i - P_1) + (P_1 - P_2) + (P_2 - P_o)$

(b) $\frac{P_i - P_o}{Q} = \frac{(P_i - P_1)}{Q} + \frac{(P_1 - P_2)}{Q} + \frac{(P_2 - P_o)}{Q}$

(c) $R_t = R_1 + R_2 + R_3$

● **Figura 17-5.** Para as resistências (R_1, R_2 e R_3) dispostas em série a resistência total R_t é igual à soma das resistências individuais. P, pressão; Q, fluxo.

Resistência dos Vasos em Paralelo. Para as resistências em paralelo, como ilustrado na Figura 17-6, a pressão de fluxo de entrada e de saída é a mesma para todos os tubos. No estado estável o fluxo total, Q_t, pelo sistema se iguala à soma dos fluxos pelos elementos individuais paralelos (equação a). Como o gradiente de pressão ($P_i - P_o$) é idêntico para todos os elementos paralelos, cada termo da equação a pode ser dividido pelo gradiente de pressão para dar a equação b. A partir da definição de resistência a equação c pode ser derivada. Essa equação mostra que, para as resistências em paralelo, a recíproca da resistência total, R_t, se iguala à soma das recíprocas das resistências individuais, logo,

● **Equação 17-8**

$$1/R_t = (1/R_1) + (1/R_2) + (1/R_3)$$

Considerando algumas ilustrações simples, certas propriedades fundamentais dos sistemas hidráulicos paralelos ficam aparentes. Por exemplo, se as resistências de três elementos paralelos, na Figura 17-6, forem todas iguais, então

● **Equação 17-9**

$$R_1 = R_2 = R_3$$

Portanto, da Equação 17-8,

● **Equação 17-10**

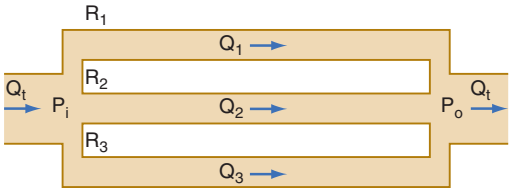
$$1/R_t = 3/R_1$$

Igualando as recíprocas desses termos,

● **Equação 17-11**

$$R_t = R_1/3$$

Assim, a resistência total é menor que as resistências individuais. Em qualquer disposição em paralelo a resistência total deve ser menor que a de qualquer componente individual. Por exemplo, considere o sistema onde um tubo com resistência muito alta é adicionado em paralelo a um tubo de baixa resistência. A resistência total do sistema deve ser menor que o componente de baixa resistência por si só, porque o componente de alta resistência representa via adicional, ou condutância, para o fluxo do fluido.



(a) $Q_t = Q_1 + Q_2 + Q_3$

(b) $$\frac{Q_t}{P_i - P_o} = \frac{Q_1}{(P_i - P_o)} + \frac{Q_2}{(P_1 - P_o)} + \frac{Q_3}{(P_i - P_o)}$$

(c) $$\frac{1}{R_t} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3}$$

● **Figura 17-6.** Para as resistências (R_1, R_2 e R_3) dispostas em paralelo a recíproca da resistência total R_t é igual à soma das recíprocas das resistências individuais. P, pressão; Q, fluxo.

Considere a relação fisiológica entre a **resistência periférica total (RPT)** de todo o leito vascular sistêmico e a resistência de um de seus componentes, como a resistência renal. A RPT é a proporção entre a diferença da pressão arteriovenosa (AV) ($P_a - P_v$) e o fluxo por todo o leito sistêmico vascular (*i. e.*, o débito cardíaco, Q_t). A resistência vascular renal (R_r) seria a proporção da mesma diferença da pressão AV ($P_a - P_v$) para o fluxo sanguíneo renal (Q_r).

Em um indivíduo com pressão arterial de 100 mmHg, pressão venosa periférica de 0 mmHg e débito cardíaco de 5.000 mL/min, a RPT será de 0,02 mmHg/mL/min ou 0,02 URP **(unidades de resistência periférica).** Normalmente o fluxo sanguíneo pelo rim seria de cerca de 600 mL/min. Assim, a resistência renal seria de 100 mmHg ÷ 600 mL/min, ou 0,17 URP, que é 8,5 vezes maior que a RPT. Um órgão como o rim, que pesa apenas cerca de 1% de todo o corpo, tem resistência vascular muito maior que a circulação sistêmica inteira. Assim, não é surpreendente que a resistência ao fluxo seja maior para o órgão componente, como o rim, que para toda a circulação sistêmica, porque a circulação sistêmica tem muito mais vias alternativas para o sangue fluir que apenas um rim.

Fluxo Laminar e Turbulento

Sob certas condições, o fluxo de fluido por um tubo cilíndrico será laminar, como ilustrado na Figura 17-3. À medida que o fluido se move pelo tubo, uma camada fina de fluido em contato com a parede do tubo se adere à parede e, assim, não se movimentará. A camada do fluido imediatamente adjacente a essa lâmina externa deve se cisalhar contra essa camada imóvel, e, assim, a camada se move lentamente, mas com velocidade finita. De modo similar, a camada seguinte se move com maior rapidez; a velocidade longitudinal é paraboloide (Fig. 17-3). Os elementos do fluido em dada camada permanecem nessa lâmina à medida que o fluido se move longitudinalmente, ao longo do tubo. A velocidade no centro da corrente é máxima e igual a duas vezes a velocidade média do fluxo por toda a secção cruzada do tubo.

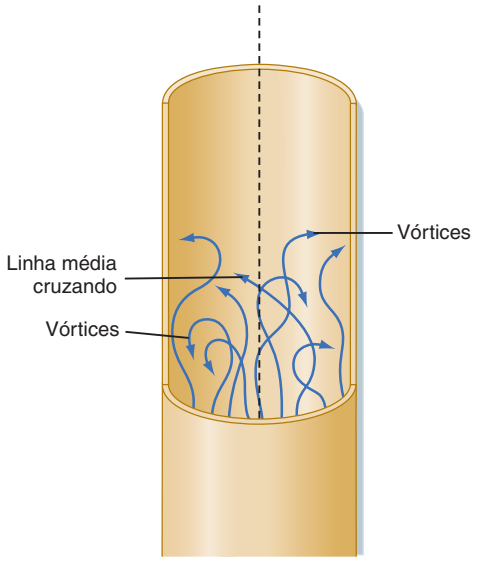
Movimentos irregulares dos elementos do fluido podem se desenvolver no fluxo do fluido pelo tubo; esse fluxo é chamado turbulento. Nessas condições, os elementos do fluido não permanecem confinados à camada definida, mas ocorre uma mistura radial rápida (Fig. 17-7). Maior pressão é necessária para forçar um dado fluxo do fluido pelo mesmo tubo quando o fluxo é turbulento do que quando é laminar. No fluxo turbulento a queda da pressão é aproximadamente proporcional ao quadrado da intensidade do fluxo, considerando que no fluxo laminar a queda da pressão é proporcional à primeira potência dessa intensidade. Assim, para produzir um dado fluxo a bomba, como o coração, deve trabalhar consideravelmente mais se existir turbulência.

A existência de um fluxo turbulento ou laminar no tubo sob certas condições pode ser prevista com base em um número sem dimensões, chamado de **número de Reynold (N_R).** Esse número representa a proporção entre a inércia e as forças viscosas. Para o fluxo de fluido por um tubo cilíndrico,

● **Equação 17-12**

$$N_R = \rho D v/\eta$$

onde ρ = densidade do fluido, D = diâmetro do tubo, v = velocidade média e η = viscosidade. Para N_R de 2.000



● **Figura 17-7.** No fluxo turbulento os elementos do fluido se movem irregularmente nas direções axial, radial e circunferencial. Vórtices frequentemente se desenvolvem.

ou maior, o fluxo será geralmente laminar; para N_R de 3000 ou maior o fluxo será turbulento; e para N_R entre 2.000 e 3.000 o fluxo será transicional, entre laminar e turbulento. A Equação 17-12 indica que altas densidades do fluido, grandes diâmetros de tubos, velocidades altas de fluxo e baixa viscosidade do fluido predispõem à turbulência. Além desses fatores, variações abruptas nas dimensões do tubo ou irregularidades nas paredes do tubo podem produzir turbulência.

Estresse de Cisalhamento sobre a Parede do Vaso

Como o sangue flui pelo vaso, ele exerce força sobre a parede do vaso paralela à parede. Essa força é chamada de estresse de cisalhamento (τ). O estresse de cisalhamento é diretamente proporcional à intensidade do fluxo e à viscosidade do fluido:

● **Equação 17-13**

$$\tau = \frac{4\eta Q}{\pi r^3}$$

Propriedades Reológicas do Sangue

A viscosidade de um dado fluido newtoniano, em temperatura específica, será constante em ampla faixa de dimensões do tubo e de fluxos. Entretanto, para um fluido não-newtoniano, como o sangue, a viscosidade pode variar consideravelmente como função das dimensões do tubo e do fluxo. Assim, o termo *viscosidade* não tem significado único para o sangue. O termo *viscosidade aparente* é usado frequentemente para o valor derivado da viscosidade do sangue, obtida sob condições particulares de medida.

Reologicamente, o sangue é uma suspensão de elementos formados, principalmente eritrócitos, em um líquido relativamente homogêneo, o plasma sanguíneo. Como o sangue é uma suspensão, a viscosidade aparente do sangue varia como função do hematócrito (proporção entre o volume de células sanguíneas vermelhas do sangue e o volume de todo o sangue). A viscosidade do plasma é de 1,2 a 1,3 vezes a da água. A curva superior na Figura 17-8 mostra que o sangue, com proporção normal do hematócrito de 45%, tem viscosidade apa-

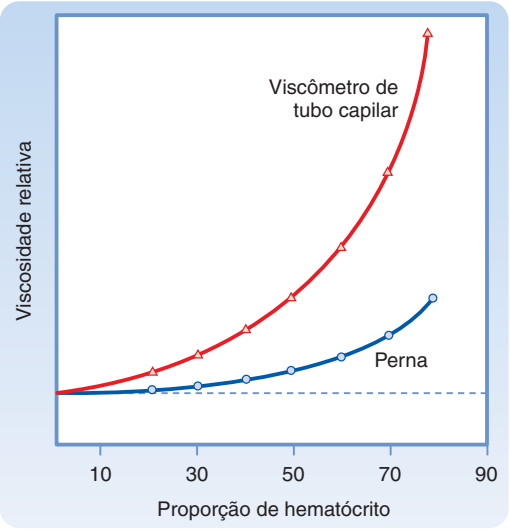
NA CLÍNICA

A turbulência é geralmente acompanhada por vibrações audíveis. O fluxo turbulento, no sistema cardiovascular, pode ser detectado com o estetoscópio durante o exame físico. Quando a turbulência ocorre no coração o som resultante é chamado de murmúrio; quando ele ocorre em um vaso, o som é chamado de ruído. Na anemia severa, os murmúrios cardíacos funcionais (murmúrios não são causados por anormalidades estruturais) são frequentemente detectáveis. A base física para tais murmúrios reside em (1) viscosidade reduzida do sangue na anemia e (2) altas velocidades do fluxo associadas a débito cardíaco alto, que prevalece em pacientes anêmicos.

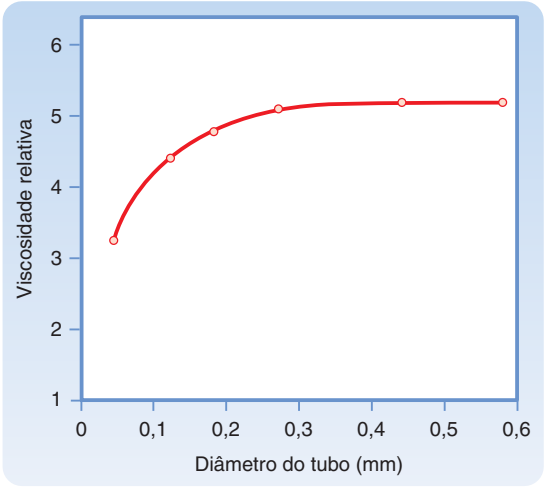
Os coágulos sanguíneos, ou trombos, têm maior probabilidade de se desenvolver com fluxo turbulento do que laminar. Um problema com o uso de válvulas artificiais, no tratamento cirúrgico da doença cardíaca valvar, é que o trombo pode ocorrer em associação com uma valva protética. O trombo pode ser desalojado e ocluir um vaso sanguíneo crucial. É importante projetar tais válvulas para evitar a turbulência.

NA CLÍNICA

Em certos tipos de doença arterial, particularmente a hipertensão, as camadas subendoteliais de vasos tendem a degenerar localmente, e pequenas regiões do endotélio podem perder seu suporte normal. A viscosidade na parede arterial pode causar um rompimento entre uma região normalmente sustentada e uma região não sustentada da camada endotelial. O sangue pode, então, fluir do lúmen vascular em direção ao ponto roto do revestimento endotelial e dissecar entre as várias camadas das artérias. Tal lesão é chamada aneurisma dissecante, e ocorre mais frequentemente nas porções proximais da aorta, sendo extremamente sério. Uma razão para essa predileção por esse local é a alta velocidade do fluxo sanguíneo com grande intensidade de cisalhamento (du/dv) associada na parede endotelial. O estresse de cisalhamento, na parede do vaso, também influencia muitas outras funções vasculares, como a permeabilidade da parede dos vasos para grandes moléculas, a atividade sintética das células endoteliais, a integridade dos elementos formados no sangue e a coagulação sanguínea. Um aumento do estresse de cisalhamento sobre a parede endotelial é, também, estímulo efetivo para a liberação de óxido nitroso (NO) pelas células endoteliais vasculares; o NO é vasodilatador potente (ver Microcirculação e Linfáticos).



● **Figura 17-8.** A viscosidade aparente de todo o sangue, relativamente ao plasma, aumenta com intensidade progressivamente maior enquanto a proporção de hematócrito aumenta. Para qualquer proporção de hematócrito dada, a viscosidade aparente do sangue é menor quando medida em viscômetro biológico (como no vaso sanguíneo) do que em viscômetro de tubo capilar convencional. (Redesenhado de Levy MN, Share, L. Circ. Res. 1:247, 1953.)



● **Figura 17-9.** A viscosidade do sangue relativa à da água, aumenta em função do diâmetro do tubo acima do diâmetro de aproximadamente 0,3 mm. (Redesenhado de Fåhraeus R, Lindqvist T: Am. J. Physiol. 96:562, 1931.)

rente 2,4 vezes maior que a do plasma*. Na anemia severa, a viscosidade do sangue é baixa. Com maiores proporções do hematócrito a inclinação da curva aumenta progressivamente; ela é especialmente íngreme na porção superior das concentrações de eritrócitos.

Para qualquer proporção do hematócrito a viscosidade aparente do sangue, relativa à da água, depende das dimensões do tubo usado na estimativa da viscosidade. A Figura 17-9 demonstra que a viscosidade aparente do sangue diminui progressivamente à medida que o diâmetro do tubo diminui abaixo do valor de cerca de 0,3 mm. Os diâmetros dos vasos sanguíneos de maior resistência, as arteríolas, são consideravelmente menores que esse valor crítico. Esse fenômeno reduz, portanto, a resistência ao fluxo nos vasos sanguíneos que têm maior resistência. A influência do diâmetro do tubo sobre a viscosidade aparente é explicada, em parte, pela variação que ocorre na composição do sangue quando ele flui por tubos muito estreitos. A composição do sangue varia porque as células vermelhas do sangue tendem a se acumular na corrente axial mais rápida, enquanto o plasma tende a fluir pelas camadas marginais mais lentas. Dado que as camadas axiais da corrente sanguínea contêm maior proporção de células vermelhas e sua porção axial se move com velocidade maior, as células vermelhas tendem a cruzar o tubo em menos tempo que o plasma. Medidas mostram que as células vermelhas trafegam mais rápido que o plasma por esses leitos vasculares. Além disso, as proporções do hematócrito do sangue contido nos vasos sanguíneos menores de vários tecidos são menores que as amostras de sangue retiradas das grandes artérias ou veias.

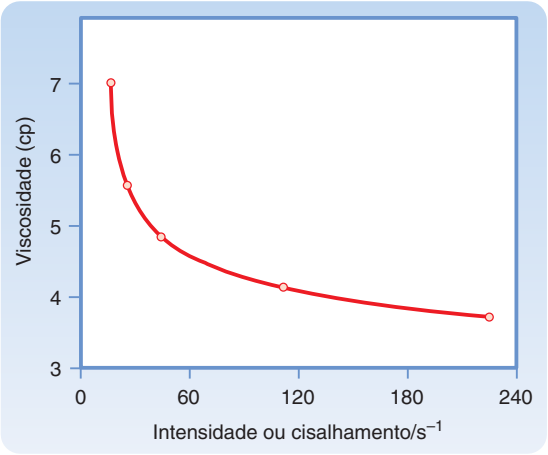
As forças físicas responsáveis pelo acúmulo dos eritrócitos em direção à corrente axial e para longe das paredes vasculares, quando o sangue flui com intensidade normal, não estão completamente entendidas. Um fator é a grande flexibilidade das células vermelhas sanguíneas. Com baixas intensidades do fluxo, como as da microcirculação, as partículas rígidas não migram em direção ao eixo central do tubo, enquanto as partículas flexíveis o fazem. A concentração das partículas flexíveis próximas ao eixo central do tubo é acentuada pelo aumento da intensidade do cisalhamento.

A viscosidade aparente do sangue diminui à medida que a intensidade do fluxo aumenta (Fig. 17-10), fenômeno chamado de atenuação de cisalhamento. Quanto maior o fluxo, maior será a intensidade com a qual a lâmina do fluido se cisalha contra a lâmina adjacente. A maior tendência para os eritrócitos se acumularem na lâmina axial, nas mais altas intensidades do fluxo, é em parte responsável por esse comportamento não-newtoniano. Entretanto, um fator mais importante é que nas intensidades de fluxo mais lentas as células suspensas tendem a formar agregados, que aumentam a viscosidade do sangue. Com o aumento do fluxo essa agregação diminui, e o mesmo ocorre com a viscosidade aparente do sangue (Fig. 17-10).

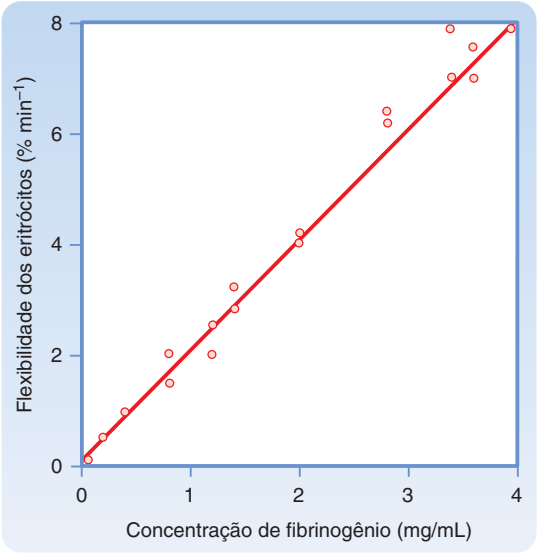
A tendência para os eritrócitos se agregarem nos baixos fluxos depende da concentração das maiores moléculas de proteína no plasma, especialmente o fibrinogênio. Por essa razão, variações da viscosidade do sangue com a intensidade do fluxo são mais pronunciadas quando a concentração de fibrinogênio é alta. Além disso, nas intensidades de fluxo mais baixas os leucócitos tendem a aderir às células endoteliais dos microvasos e, assim, aumentar a viscosidade aparente do sangue.

A deformabilidade dos eritrócitos também é fator na atenuação do cisalhamento, especialmente quando as proporções do hematócrito são altas. O diâmetro médio de células vermelhas do sangue humano é de cerca de 7 μm, e elas são capazes de passar por aberturas com

*A Figura 17-8 também ilustra que a viscosidade aparente do sangue, quando medida em tecidos vivos, é consideravelmente menor que a viscosidade aparente do mesmo sangue medido em viscômetro de tubo capilar convencional.



● **Figura 17-10.** Diminuição na viscosidade do sangue (centipoise) em intensidades aumentadas de cisalhamento (s^{-1}). A intensidade de cisalhamento se refere à velocidade de camada do fluido relativa para camadas adjacentes, e é diretamente relacionada à velocidade do fluxo. (Redesenhado de Amin TM, Sirs JA: Q. J. Exp. Physiol. 70:37, 1985.)



● **Figura 17-11.** Efeito da concentração plasmática de fibrinogênio sobre a flexibilidade de eritrócitos humanos. (Redesenhado de Amin TM, Sirs JA: Q J Exp Physiol 70:37, 1985.)

diâmetro de apenas 3 μm. Como o sangue com eritrócitos densamente agrupados flui com intensidade progressivamente maior, os eritrócitos são mais e mais deformados. Essa deformação diminui a viscosidade aparente do sangue. A flexibilidade dos eritrócitos humanos é aumentada quando a concentração de fibrinogênio no plasma aumenta (Fig. 17-11). Se as células vermelhas do sangue ficam endurecidas, como ocorre em certas anemias esferocíticas, a atenuação do cisalhamento pode diminuir.

NA CLÍNICA

Quando as pessoas envelhecem, o conteúdo de elastina nas grandes artérias é reduzido e substituído por colágeno. Isso reduz a complacência arterial (Fig. 17-13). Assim, com a idade, a pressão sistólica aumenta, bem como a diferença entre as pressões arteriais sistólica e diastólica, chamada de pressão do pulso (ver abaixo).

O SISTEMA ARTERIAL

Elasticidade Arterial

Os sistemas arteriais sistêmico e pulmonar distribuem sangue para os leitos capilares em todo o corpo. As arteríolas são os vasos de alta resistência desse sistema, e regulam a distribuição do fluxo para os vários leitos capilares. A aorta, a artéria pulmonar e seus ramos maiores têm grande quantidade de elastina em suas paredes, o que faz esses vasos serem muito distensíveis (*i. e.,* complacentes). Essa distensibilidade serve para diminuir a natureza pulsátil do fluxo sanguíneo que resulta do bombeamento intermitente de sangue pelo coração. Quando o sangue é ejetado pelos ventrículos durante a sístole esses vasos se distendem, e durante a diástole eles se retraem e propelem o sangue para a frente (Fig. 17-12). Assim, o débito intermitente do coração é convertido em fluxo contínuo pelos capilares.

A natureza elástica das grandes artérias também reduz o trabalho do coração. Se essas artérias fossem rígidas, ao invés de complacentes, a pressão aumentaria dramaticamente durante a sístole. Essa pressão aumentada exigiria que os ventrículos bombeassem contra carga maior (*i. e.,* pós-carga), assim aumentando o trabalho do coração. Em vez disso, à medida que o sangue é ejetado para esses vasos eles se distendem, e o resultante aumento da pressão sistólica, e, portanto, o trabalho do coração, é reduzido.

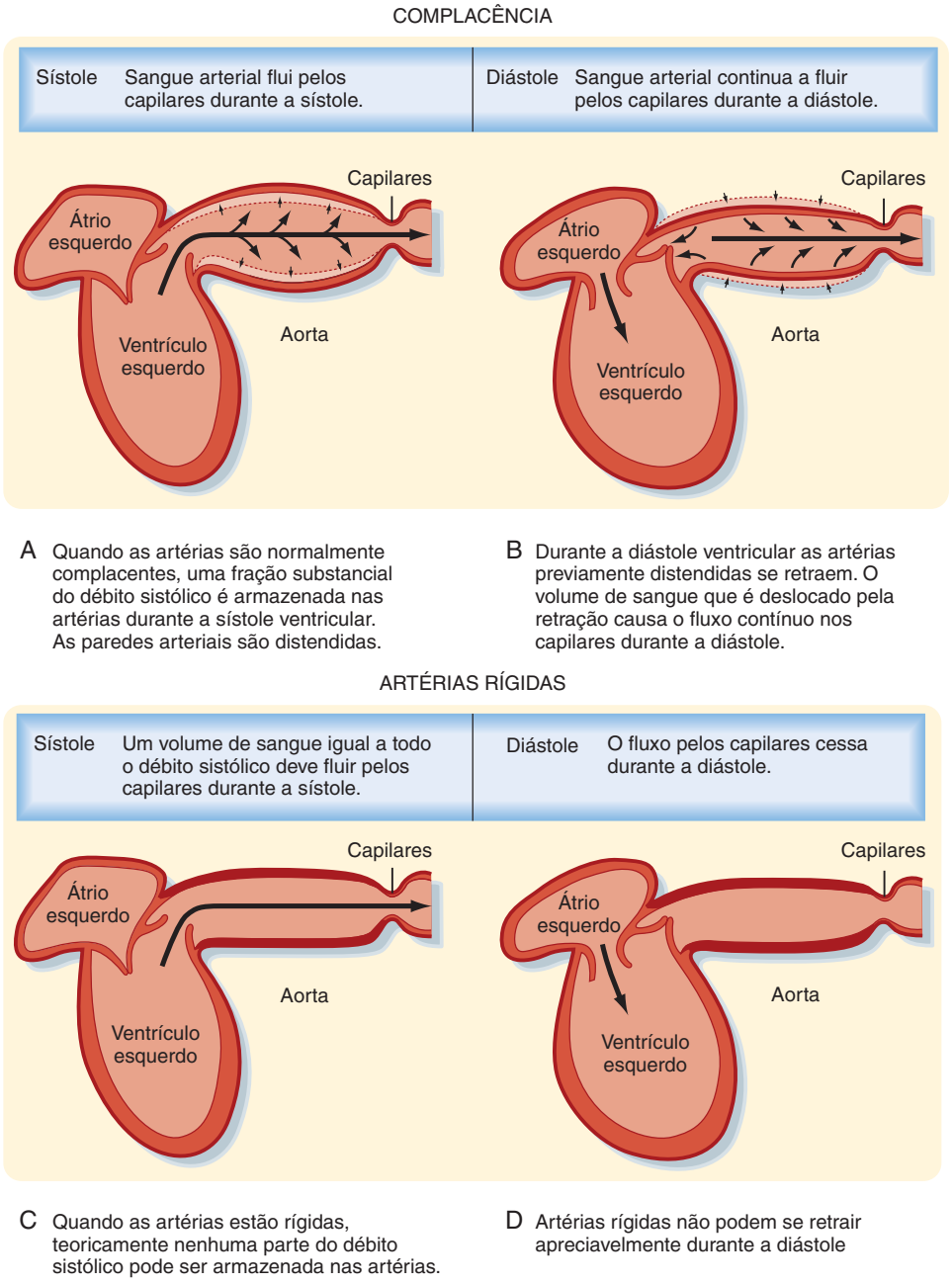
Determinantes da Pressão Arterial

A pressão arterial é rotineiramente medida em pacientes, e dá uma estimativa útil de seu estado cardiovascular. A pressão arterial pode ser definida como **pressão arterial média,** que é a média da pressão em função do tempo, e como pressão arterial **sistólica** (máxima) e **diastólica** (mínima) no ciclo cardíaco (Fig. 17-14). A diferença entre pressão sistólica e diastólica é chamada de **pressão de pulso.**

Os determinantes da pressão arterial são arbitrariamente divididos em fatores "físicos" e "fisiológicos" (Fig. 17-15). Os dois fatores físicos, ou características mecânicas dos fluidos, são o volume do fluido (*i. e.*, o volume de sangue) no sistema arterial e as características elásticas estáticas (complacência) do sistema. Os fatores fisiológicos são o débito cardíaco (que é igual a, frequência cardíaca × débito sistólico) e a resistência periférica.

Pressão Arterial Média

A pressão arterial média, $\overline{P}_a$, pode ser estimada a partir do traçado da pressão arterial pela medida da área sob a curva da pressão e dividindo essa área pelo tempo envolvido (Fig. 17-14). Alternativamente, a $\overline{P}_a$ pode ser satisfatoriamente aproximada pela média dos valores da pressão sistólica (P_s) e diastólica(P_d) por meio da seguinte fórmula:



● **Figura 17-12.** **A** para **D,** Quando as artérias são normalmente complacentes o sangue flui pelos capilares durante todo o ciclo cardíaco. Quando as artérias estão rígidas o sangue flui pelos capilares durante a sístole, mas o fluxo cessa durante a diástole.

● Equação 17-14

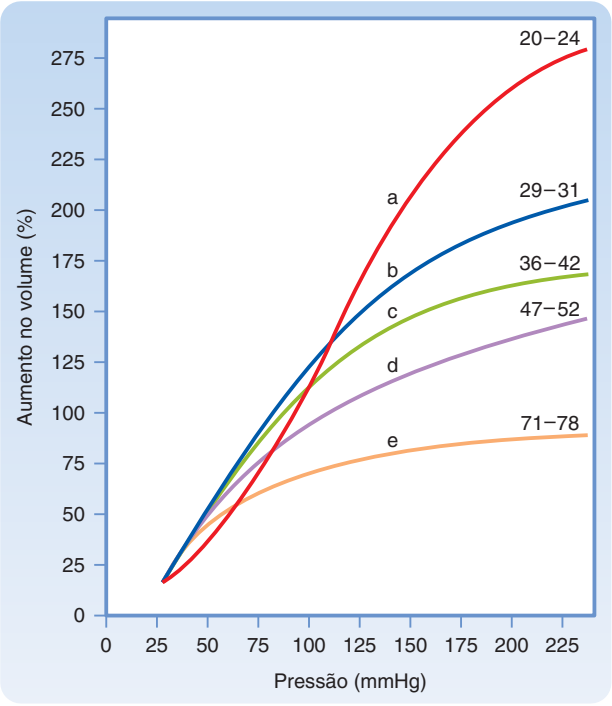
$$\bar{P}_a = P_d + \frac{P_s - P_d}{3}$$

Considere que a pressão arterial média depende de apenas dois fatores físicos: a pressão sanguínea média no sistema arterial e a complacência arterial (Fig. 17-16). O volume arterial, V_a, por sua vez, depende da intensidade do influxo, Q_h nas artérias, vindo do coração (débito cardíaco) e da intensidade do efluxo, Q_r das artérias, pelos vasos de resistência (escoamento periférico). Essas relações são expressas matematicamente como:

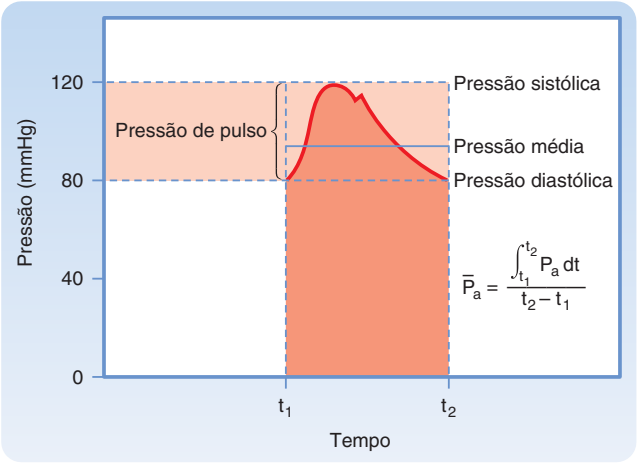
● Equação 17-15

$$dV_a/dt = Q_h - Q_r$$

onde dV_a/dt é a variação do volume sanguíneo arterial por unidade de tempo. Se Q_h excede Q_r, o volume arterial aumenta, as paredes arteriais são estiradas e a pressão aumenta. O inverso acontece quando Q_r excede Q_h. Quando Q_h se iguala a Q_r, a pressão arterial permanece constante. Assim, o aumento do débito cardíaco aumenta a pressão arterial média, bem como o aumento da resistência periférica. De modo inverso, a diminuição do débito cardíaco, ou da resistência periférica, diminui a pressão arterial média.



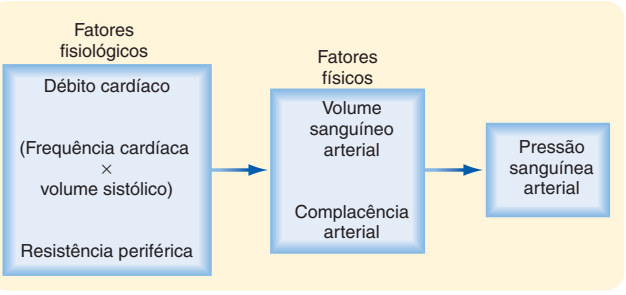
● **Figura 17-13.** Relações volume-pressão de aortas obtidas na autópsia de humanos em diferentes grupos etários (denotados pelos números na extremidade direita de cada curva). Notar como a complacência (ΔV/ΔP) diminui com a idade. (Redesenhado de Hallock P, Benson IC: J. Clin Invest 16:595, 1937.)



● **Figura 17-14.** Pressões arteriais sistólica, diastólica, pulso e média. A pressão arterial média ($\bar{P}_a$) representa a área sob a curva da pressão arterial (*área sombreada*), dividida pela duração do ciclo cardíaco ($t_2 - t_1$).

Pressão Arterial de Pulso

A pressão arterial de pulso é a pressão sistólica menos a pressão diastólica. Ela é principalmente função de apenas um fator fisiológico, o débito sistólico, que determina a variação do volume sanguíneo arterial (um fator físico) durante a sístole ventricular. Esse fator físico, seguido um segundo fator físico (complacência arterial), determina a pressão arterial de pulso (Fig. 17-16).



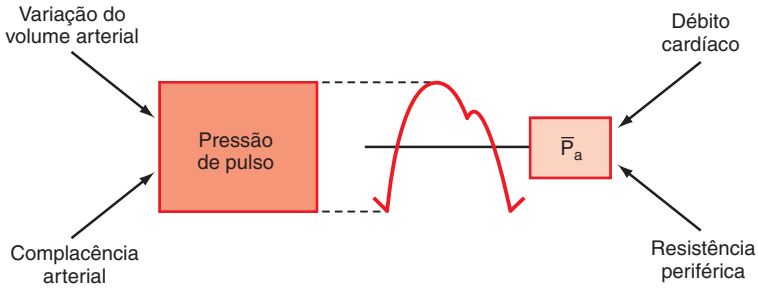
● **Figura 17-15.** A pressão sanguínea arterial é determinada diretamente pelos dois fatores físicos principais: volume de sangue e complacência arterial. Esses fatores físicos, por sua vez, são afetados por certos fatores fisiológicos denominados débito cardíaco (frequência cardíaca × volume sistólico) e resistência periférica.

NA CLÍNICA

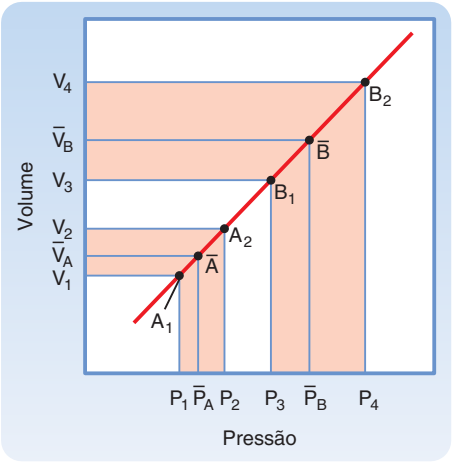
A pressão arterial de pulso produz indícios valiosos sobre o débito sistólico da pessoa, quando a complacência arterial é essencialmente normal. Os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva severa ou que tiveram hemorragia severa parecem ter pressão de pulso menor porque seus débitos sistólicos são anormalmente pequenos. Inversamente, os indivíduos com débitos sistólicos elevados, como na regurgitação da válvula aórtica, provavelmente apresentarão aumento da pressão arterial de pulso. De modo semelhante, os atletas bem treinados, em repouso, tendem a apresentar débitos sistólicos altos, porque suas frequências cardíacas são anormalmente baixas. Os tempos de enchimento ventricular prolongados, nesses indivíduos, induzem os ventrículos a bombearem débito sistólico alto e, assim, sua pressão de pulso é grande.

Débito Sistólico. Como descrito, a pressão arterial média depende do débito cardíaco e da resistência periférica. Durante a fase de ejeção rápida da sístole, o volume de sangue lançado no sistema arterial excede o volume que existe no sistema até as arteríolas. A pressão arterial e o volume, assim, aumentam até a pressão de pico, que é a pressão sistólica. Durante o restante do ciclo cardíaco (*i. e.*, a diástole ventricular) a ejeção cardíaca é zero e o escoamento periférico excede agora em muito a ejeção cardíaca. A resultante redução do volume de sangue arterial causa a queda na pressão, a seu valor mínimo, que é a pressão diastólica. O efeito do débito sistólico sobre a pressão de pulso, quando a complacência arterial é constante, é ilustrado na Figura 17-17.

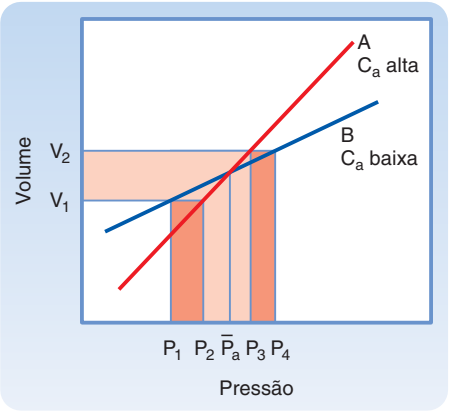
Complacência Arterial. A complacência arterial também afeta a pressão de pulso. Essa relação é ilustrada na Figura 17-18. Quando o débito cardíaco e a RPT são constantes, a diminuição da complacência arterial resulta em aumento da pressão de pulso. A diminuição da complacência arterial também impõe maior carga de



● **Figura 17-16.** Os dois determinantes físicos da pressão de pulso são a complacência arterial (C_a) e a variação do volume arterial. Os dois determinantes fisiológicos da pressão arterial média ($\bar{P}_a$) são o débito cardíaco e a resistência periférica total.



● **Figura 17-17.** Efeito de variação do volume sistólico sobre a pressão de pulso em sistema no qual a complacência arterial permanece constante na faixa prevalente de pressões e volumes. Maior incremento de volume $[(V_4 - V_3)] > (V_2 - V_1)$ resulta em maior pressão média $(\bar{P}_B > \bar{P}_A)$ e maior pressão de pulso $[(P_4 - P_3) > (P_2 - P_1)]$.



● **Figura 17-18.** Para dado incremento de volume $(V_2 - V_1)$ a complacência arterial reduzida (complacência B < complacência A) resulta em aumento da pressão de pulso $[(P_4 - P_1) > (P_3 - P_2)]$.

trabalho ao ventrículo esquerdo (*i. e.,* pós-carga aumentada), mesmo se o débito sistólico, a RPT e a pressão arterial média forem iguais nos dois indivíduos.

Resistência Periférica Total e Pressão Arterial Diastólica. Como discutido antes, se a frequência cardíaca e o débito sistólico permanecerem constantes, o aumento da RPT aumentará a pressão arterial média. Quando a complacência arterial é constante, o aumento da RPT leva a aumentos proporcionais da pressão sistólica e diastólica, de tal forma que a pressão de pulso não é alterada (Fig. 17-19, *A*). Entretanto, a complacência arterial não é linear. À medida que a pressão arterial média aumenta e a artéria é estressada, a complacência diminui (Fig. 17-19, *B*). Devido à diminuição da complacência arterial, com o aumento da pressão arterial a pressão de pulso aumentará quando a pressão arterial é elevada.

NA CLÍNICA

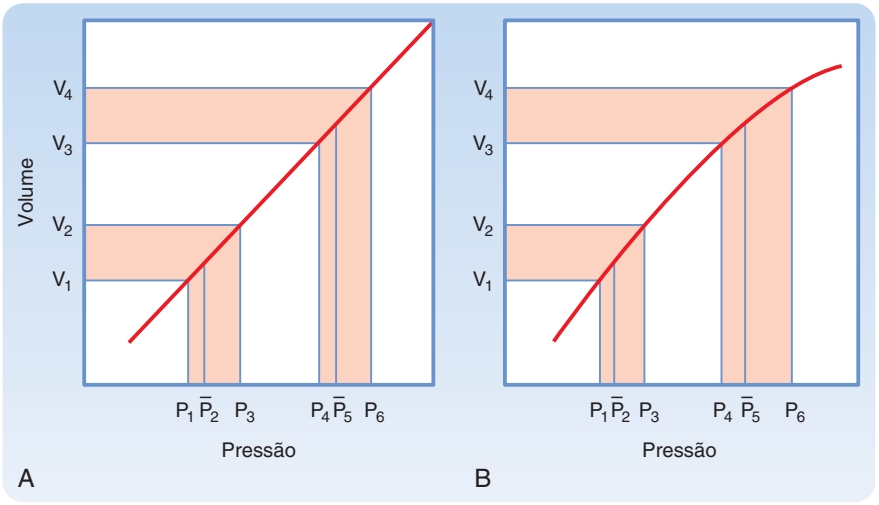
Na hipertensão crônica, condição caracterizada pela elevação persistente da RPT, a curva do volume-pressão arterial se assemelha à mostrada na Figura 17-19, *B*. Como as artérias ficam menos complacentes quando a pressão arterial aumenta, o aumento da RPT elevará a pressão sistólica mais que a pressão diastólica. A pressão diastólica é elevada nesses indivíduos, mas ordinariamente não mais do que 10 a 40 mmHg acima do nível médio normal de 80 mmHg. Não é incomum, entretanto, a pressão sistólica ficar elevada por 50 a 100 mmHg acima do nível médio normal de 120 mmHg. A combinação de resistência aumentada e complacência arterial diminuída está representada na Figura 17-20.

Curvas de Pressão Arterial Periférica

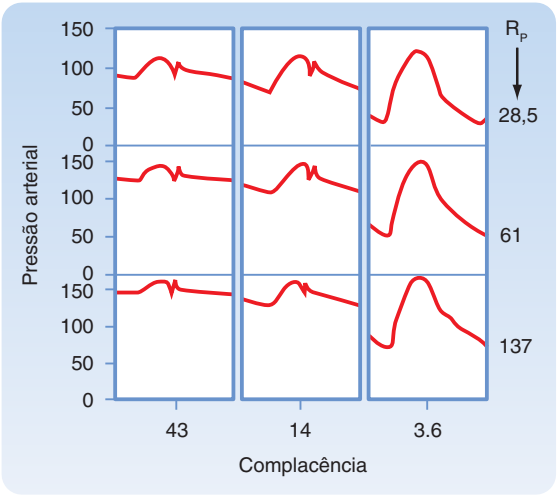
A distensão radial da aorta ascendente, provocada pela ejeção ventricular esquerda, gera uma onda de pressão que é propagada pela aorta e por suas ramificações. A onda de pressão cursa muito mais rápido que o sangue. Essa onda de pressão é o "pulso" que pode ser detectado pela palpação da artéria periférica.

A velocidade da onda de pressão varia inversamente com a complacência arterial. Em geral, a velocidade da transmissão aumenta com a idade, confirmando assim, a observação de que as artérias ficam menos complacentes com o avanço da idade. A velocidade também aumenta progressivamente quando a onda de pulso cursa pela aorta ascendente em direção à periferia. Esse aumento da velocidade reflete a diminuição da complacência vascular nos trechos mais distais do que nos mais proximais do sistema arterial.

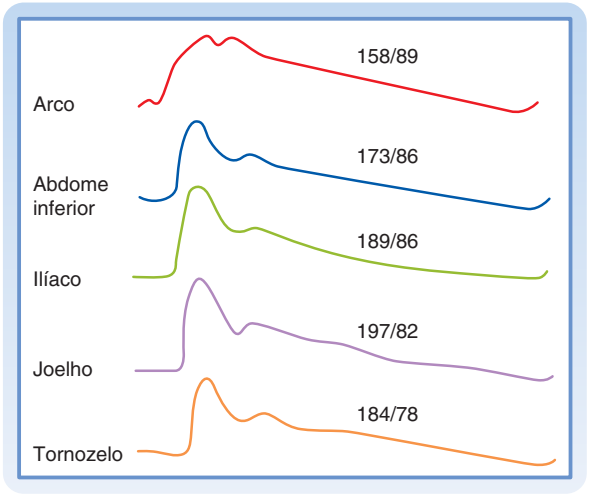
O contorno da pressão arterial é distorcido quando a onda é transmitida ao longo do sistema arterial. Essa



● **Figura 17-19.** Comparação dos efeitos de dada variação da resistência periférica sobre a pressão de pulso quando a curva de volume-pressão para o sistema arterial é retilínea (A) ou curvilínea (B). O incremento do volume arterial é o mesmo para ambas as condições $[(V_4 - V_3)] = (V_2 - V_1)]$.



● **Figura 17-20.** Variações da pressão aórtica induzidas pelas alterações da complacência arterial e da resistência periférica (R_p) em preparação de coração isolado. Como a complacência foi reduzida de 43 para 14 para 3,6 unidades, a pressão de pulso aumentou significativamente. (Modificado de Elizinga G, Westerhof N: Circ. Res.32:178, 1973.)



● **Figura 17-21.** Curvas de pressão arterial registradas de vários locais. Além do crescente retardo do início do aumento de pressão, as três alterações principais ocorrem no contorno do pulso arterial bem como na onda de pressão que se propaga distalmente. Primeiro, as porções sistólicas da onda de pressão ficam estreitas e elevadas. Na figura, a pressão sistólica ao nível do joelho era de 39 mmHg, maior que a registrada no arco aórtico. Segundo, os componentes de alta frequência do pulso, como a incisura (*i. e.,* a chanfradura que aparece ao final da ejeção ventricular), são amortecidos e logo desaparecem. Terceiro, uma curva pode aparecer sobre a porção diastólica da onda de pressão, justamente no ponto em que a incisura aparecia inicialmente. (De Remington JW, O´Brien LI: Am. J. Phyhsiol. 218:437, 1970.)

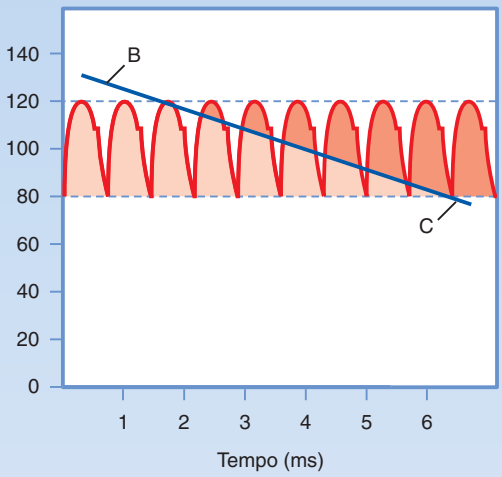
distorção no contorno da onda de pressão é demonstrada na Figura 17-21. Essas alterações do contorno são pronunciadas em indivíduos jovens, mas diminuem com a idade. Em pacientes mais velhos a onda de pulso pode ser transmitida virtualmente inalterada a partir da aorta ascendente para a periferia.

O amortecimento dos componentes de alta frequência do pulso arterial é, em grande parte, causado pelas propriedades elásticas das paredes arteriais. Diversos fatores, incluindo a reflexão e a ressonância da onda, a redução do diâmetro vascular e as alterações produzidas pela pressão na velocidade de transmissão, contribuem para o pico de onda da pressão arterial.

Medida da Pressão Sanguínea em Humanos

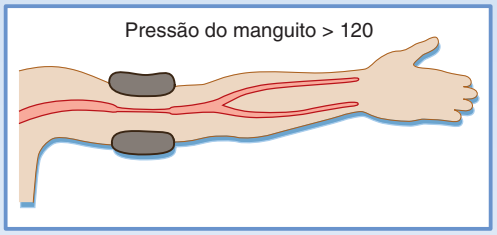
Em unidades hospitalares de cuidados intensivos, agulhas ou cateteres podem ser introduzidos nas artérias periféricas de pacientes e a pressão sanguínea arterial pode então, ser medida diretamente por transdutores de pressão. Em condições normais, a pressão arterial é estimada indiretamente por meio do esfigmomanômetro.

Quando as medidas da pressão sanguínea são feitas no braço, a pressão sistólica pode ser estimada pela palpação da artéria radial no pulso (método palpatório). Enquanto a pressão no manguito excede o nível sistólico, nenhum pulso é percebido. Quando a pressão cai abaixo do nível sistólico (Fig. 17-22, *A*), um jato de sangue passa



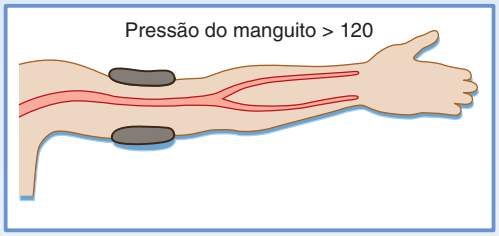
A

Considere que a pressão sanguínea arterial está sendo medida em paciente em que a pressão é de 120/80 mmHg. Permite-se que a pressão (representada pela linha oblíqua) no manguito, ao redor do braço do paciente, caia de mais de 120 mmHg (ponto B) para abaixo de 80 mmHg (ponto C) em aproximadamente 6 segundos.



B

Enquanto a pressão no manguito exceder a pressão arterial sistólica (120 mmHg) nenhum sangue passa pelo segmento arterial sob o manguito, e nenhum som pode ser detectado pelo estetoscópio localizado no braço, distal ao manguito.



C

Quando a pressão no manguito cai abaixo da pressão arterial diastólica, o fluxo arterial que passa pela região do manguito é contínua e nenhum som é audível. Quando a pressão no manguito está entre 120 e 80 mmHg, pulsos de sangue passam pelo segmento arterial sob o manguito a cada batimento cardíaco e os sons de Korotkoff são ouvidos por meio do estetoscópio.

● Figura 17-22. **A** a **C,** Medida da pressão sanguínea arterial com esfigmomanômetro.

pela artéria braqueal sob o manguito, durante o pico da sístole, e um leve pulso será sentido no punho.

O método auscultatório é mais sensível e, portanto, é uma técnica mais precisa para a medida da pressão sistólica, e também permite que a pressão diastólica possa ser estimada. O clínico ouve com o estetoscópio colocado na pele do espaço antecubital, sobre a artéria braquial. Enquanto a pressão no manguito excede a pressão sistólica, a artéria braquial está ocluída e nenhum som é ouvido (Fig. 17-22, *B*). Quando a pressão de inflação cai logo abaixo do nível da pressão sistólica (120 mmHg na Fig. 17-22, *A*), um pequeno jato de sangue passa pela região ocluída pelo manguito, e sons fracos (os chamados sons de Korotkoff) são ouvidos a cada batimento cardíaco. A pressão na qual o primeiro som é detectado representa a pressão sistólica. Ela geralmente corresponde à pressão sistólica medida diretamente. Como a pressão de inflação no manguito continua a cair, mais sangue escapa para abaixo do manguito a cada batimento e os sons se tornam mais altos. Quando a pressão de inflação se aproxima do nível diastólico os sons de Korotkoff ficam abafados. Quando a pressão de inflação cai abaixo do nível diastólico (80 mmHg, na Fig. 17-22, *A*) os sons desaparecem; a pressão registrada nesse ponto indica a pressão diastólica. A origem dos sons de Korotkoff está relacionada com os jatos descontínuos de sangue que passam pela região do manguito e encontram a coluna estática de sangue abaixo do manguito; o impacto e a turbulência geram as vibrações audíveis. Uma vez que a pressão de inflação é menor que a pressão diastólica, o fluxo é contínuo na artéria braquial e os sons não são mais ouvidos (Fig. 17-22, *C*).

O SISTEMA VENOSO

Capacitância e Resistência

As veias são elementos do sistema circulatório que levam o sangue para o coração desde os tecidos. Ainda mais, as veias representam um reservatório muito grande, contêm mais de 70% do sangue na circulação. A função de reservatório das veias as faz capazes de ajustar o volume de sangue que retorna ao coração, ou pré-carga, de tal modo que as necessidades corporais podem ser atendidas quando o débito cardíaco é alte-

rado (Capítulo 19). Essa alta capacitância é uma propriedade importante das veias.

A pressão hidrostática nas vênulas pós-capilares é de cerca de 20 mmHg e diminui até cerca de 0 mmHg na veia cava torácica e no átrio direito, e é, também, chamada de pressão venosa central. As veias são muito distensíveis e têm resistência muito baixa ao fluxo sanguíneo. Essa baixa resistência permite o movimento do sangue das veias periféricas para o coração com apenas pequenas reduções da pressão venosa central. Além do mais, as veias controlam a filtração e a absorção pelo ajuste da resistência pós-capilar (ver adiante), e ajudam nos ajustes cardiovasculares que acompanham as alterações da posição corporal.

A capacidade das veias para participar dessas várias funções depende de sua distensibilidade, ou complacência. A complacência venosa varia com a posição do corpo na qual as veias, nos membros inferiores, são menos complacentes que as que estão acima do nível do coração. As veias nos membros inferiores são também mais grossas que as do cérebro ou dos membros superiores. A complacência das veias, como a das artérias, diminui com a idade, e o espessamento vascular que ocorre é acompanhado por redução da elastina e aumento do conteúdo de colágeno.

As variações no retorno venoso são realizadas pelos ajustes do tônus venomotor, da atividade respiratória (Capítulo 19) e pelo estresse ortostático ou gravidade.

Gravidade

Forças gravitacionais podem afetar profundamente o débito cardíaco. Por exemplo, soldados que ficam de pé, em posição de sentido, por longo tempo podem cair porque a gravidade provoca o acúmulo de sangue nos vasos sanguíneos dependentes e, assim, reduz o débito cardíaco. As temperaturas dos ambientes quentes interferem com as reações compensatórias vasomotoras, e a ausência de atividade muscular exagera esses efeitos. Os efeitos gravitacionais são amplificados em pilotos de avião durante a saída de mergulhos. A força centrífuga em direção aos pés pode ser várias vezes maior que a força da gravidade. Os pilotos, caracteristicamente, têm inconsciência momentânea durante a manobra de saída de mergulho enquanto o sangue é drenado das regiões cefálicas e se armazena nas partes inferiores do corpo.

Algumas explicações que têm avançado para explicar a redução do débito cardíaco induzido gravitacionalmente não são corretas. Por exemplo, tem-se argumentado que quando o indivíduo está de pé a força da gravidade impede o retorno venoso para o coração das regiões dependentes do corpo. Essa opinião é incompleta por ignorar a contraforça gravitacional do lado arterial do mesmo circuito vascular, e essa contraforça facilita o retorno venoso. Além do mais, ela ignora o efeito da gravidade em causar o reservatório venoso. Quando de pé, a gravidade fará com que o sangue se acumule nas extremidades inferiores e distende tanto as artérias quanto as veias. Como a complacência venosa é muito maior que a complacência arterial, essa distensão ocorre mais sobre o lado venoso que o arterial do mesmo circuito.

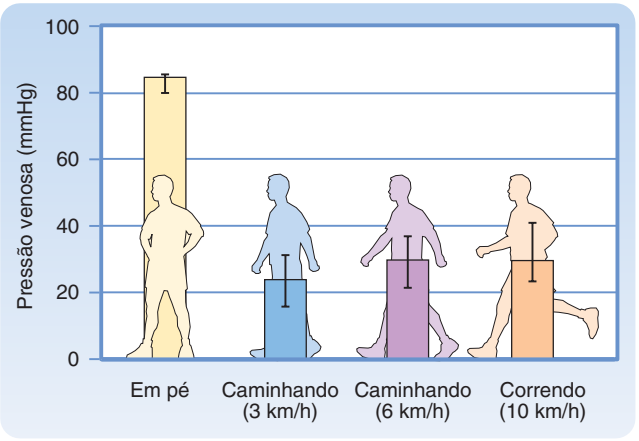
Os efeitos hemodinâmicos de tal distensão venosa (reservatório venoso) assemelham-se ao causado pela hemorragia de volume de sangue equivalente ao do corpo. Quando uma pessoa adulta se desloca da posição supina para a posição ortógrada, 300 a 800 mL de sangue se armazenam nas pernas. Esse armazenamento pode reduzir o débito cardíaco para cerca de 2 L/min. Os ajustes compensatórios para a posição de pé são similares aos ajustes da perda de sangue (ver, também, o Capítulo 19). Ocorre aumento reflexo na frequência cardíaca e na contratilidade cardíaca. Ainda mais, as arteríolas e as veias se contraem, com as arteríolas sendo afetadas em maior extensão que as veias.

Atividade Muscular e Válvulas Venosas

Quando a pessoa deitada fica de pé, mas permanece em repouso, a pressão nas veias aumenta nas regiões dependentes do corpo (Fig. 17-23). A pressão venosa (P_v) nas pernas aumenta gradualmente, e não atinge um valor de equilíbrio até quase 1 minuto após o ato de se levantar. A lentidão desse aumento da P_v é atribuível às válvulas venosas, que permitem o fluxo apenas em direção ao coração. Quando a pessoa fica de pé as válvulas impedem que o sangue das veias caia em direção aos pés. Assim, a coluna de sangue venoso é suportada em diversos níveis por essas válvulas. Devido a essas válvulas, a coluna venosa pode ser imaginada como consistindo em muitos segmentos descontínuos. Entretanto, o sangue continua a entrar na coluna a partir de muitas vênulas e pequenas veias tributárias, e a pressão continua a aumentar. Tão logo a pressão em um segmento exceda a do segmento acima a válvula intermédia é forçada a abrir. Por fim, todas as válvulas são abertas e a coluna é contínua.

Medidas precisas revelam que o nível final da P_v nos pés durante a permanência em pé em repouso é apenas levemente maior que a da coluna estática de sangue que se estende do átrio direito para os pés. Esse achado indica que a queda da pressão causada pelo fluxo sanguíneo, a partir das veias dos pés para o átrio direito, é muito pequena. Essa resistência muito baixa justifica a consideração de todas as veias como uma complacência venosa comum no modelo do sistema circulatório mostrado no Capítulo 19.

Quando um indivíduo que permanece de pé começa a caminhar, a pressão venosa nas pernas diminui apre-



● **Figura 17-23.** Pressões médias (± 95% de intervalo de confiança) nas veias dos pés de 18 sujeitos humanos durante a permanência em repouso, caminhando e correndo. (De Stick C et al: J. Appl. Physiol. 72:2063, 1992.)

NA CLÍNICA

Alguns dos fármacos usados para tratar a hipertensão crônica interferem com a adaptação reflexa ao ato de se levantar. De modo semelhante, os astronautas expostos à ausência de peso perdem suas adaptações, após alguns dias no espaço, e experimentam dificuldades quando retornam inicialmente à Terra. Quando os astronautas e outros indivíduos com redução do reflexo de adaptação se põem de pé sua pressão sanguínea pode cair substancialmente. Essa resposta é chamada de hipotensão ortostática, que pode causar inconsciência ou desmaio.

NA CLÍNICA

As veias superficiais no pescoço ficam, em condições normais, parcialmente colapsadas quando o indivíduo normal está sentado ou de pé. A drenagem venosa da cabeça é conduzida em grande parte pelas veias cervicais mais profundas, que são protegidas do colapso porque tendem a estar fixadas às estruturas circundantes. Quando a pressão venosa central está anormalmente elevada, as veias superficiais do pescoço são distendidas e não se colapsam, mesmo quando o sujeito se senta ou se levanta. Tal distensão venosa cervical é importante sinal clínico da insuficiência cardíaca congestiva.

NA CLÍNICA

O mecanismo auxiliar de bombeamento gerado pelas contrações no músculo esquelético é muito menos efetivo em pessoas com veias varicosas nas pernas. As válvulas dessas veias defeituosas não funcionam apropriadamente e, portanto, quando os músculos das pernas se contraem o sangue nas veias das pernas é forçado tanto na direção retrógrada quanto na anterógrada. Assim, quando um indivíduo com veias varicosas se levanta ou caminha, a pressão venosa nos tornozelos e nos pés é excessivamente alta. A pressão capilar, consequentemente alta, leva ao acúmulo de fluido de edema nos tornozelos e pés.

ciavelmente (Fig. 17-23). Por causa da compressão venosa intermitente exercida pelos músculos em contração da perna e devido à operação das válvulas venosas, o sangue é forçado a ir das veias em direção ao coração. Assim, a contração muscular baixa a pressão venosa média nas pernas e serve como bomba auxiliar. Além disso, a contração muscular impede o armazenamento venoso e abaixa a pressão hidrostática capilar. Desse modo, a contração muscular reduz a tendência para o edema que se forma nos pés quando se permanece em pé.

MICROCIRCULAÇÃO E LINFÁTICOS

O sistema circulatório provê os tecidos com quantidades de sangue que atendem aos requisitos corporais para O_2 e nutrientes. Os capilares, cujas paredes consistem em camada única de células endoteliais, permitem rápidas trocas de gases, água e solutos com o fluido intersticial. As arteríolas musculares, que são os principais vasos de resistência, regulam o fluxo sanguíneo regional para os leitos capilares. As vênulas e veias servem primariamente como canais coletores e vasos de armazenamento.

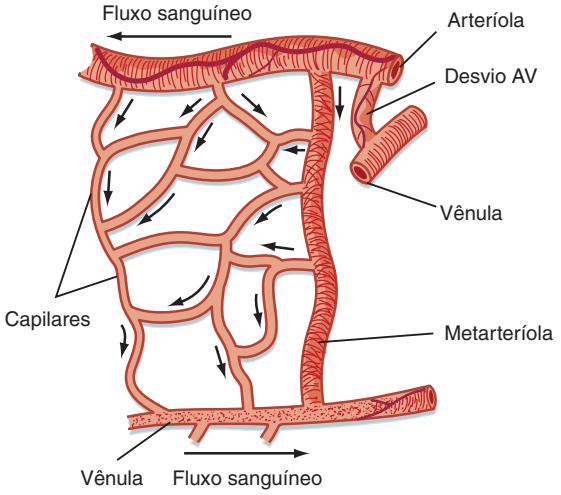
O sistema linfático é composto por vasos linfáticos, nódulos e tecido linfoide. Esse sistema coleta fluido e proteínas que escaparam do sangue e os transporta de volta às veias para serem recirculados no sangue. Nesta seção examinaremos em detalhes a rede dos menores vasos sanguíneos do corpo bem como os vasos linfáticos.

Microcirculação

A microcirculação é definida como a circulação do sangue pelos menores vasos do corpo — arteríolas, capilares e vênulas. As arteríolas (5 a 100 μm de diâmetro) têm espessa camada de músculo liso, camada adventícia delgada e revestimento endotelial (Fig. 15-2). As arteríolas originam diretamente os capilares (5 a 10 μm de diâmetro) ou, em alguns tecidos, as metarteríolas (10 a 20 μm de diâmetro) que, então, originam os capilares (Fig. 17-24). As metarteríolas podem passar ao lado do leito capilar e se conectar diretamente às vênulas, ou se conectar de modo direto ao leito capilar. As arteríolas drenam diretamente para capilares e regulam o fluxo por esses capilares por constrição ou dilatação. Os capilares formam uma rede interconectada de tubos com comprimento médio de 0,5 a 1 mm.

Propriedades Funcionais dos Capilares

Nos órgãos metabolicamente ativos, como o coração, o músculo esquelético e as glândulas, a densidade capilar é alta. Em tecidos menos ativos, como o tecido



● **Figura 17-24.** Desenho esquemático da composição da microcirculação. As estruturas circulares sobre a arteríola e a vênula representam fibras de músculo liso, e o ramo nas linhas contínuas representa as fibras nervosas simpáticas. As setas indicam a direção do fluxo sanguíneo.

subcutâneo ou a cartilagem, a densidade capilar é baixa. O diâmetro capilar também varia. Alguns capilares têm diâmetro menor que o dos eritrócitos. A passagem por esses vasos requer que os eritrócitos sejam temporariamente deformados. Felizmente os eritrócitos normais são flexíveis.

O fluxo sanguíneo nos capilares depende, primeiramente, do estado contrátil das arteríolas. A velocidade média do fluxo sanguíneo nos capilares, é de cerca de 1 mm/s; entretanto, pode variar de zero a diversos milímetros por segundo no mesmo vaso dentro de um breve período. Essas variações do fluxo sanguíneo capilar podem ser aleatórias ou rítmicas. O comportamento oscilatório dos capilares é causado pela contração e pelo relaxamento (vasomoção) dos vasos pré-capilares (*i. e.,* arteríolas e pequenas artérias).

A vasomoção é um comportamento contrátil intrínseco do músculo liso vascular, e é independente de interferências externas. Variações da pressão transmural (pressão intravascular menos a pressão extravascular) também influenciam o estado contrátil dos vasos pré-capilares. O aumento da pressão transmural, causado pelo aumento na pressão venosa ou pela dilatação das arteríolas, resulta na contração das arteríolas terminais. A diminuição da pressão transmural causa relaxamento vascular pré-capilar (Capítulo 18). Os fatores humorais e, possivelmente, neurais também afetam a vasomoção. Por exemplo, quando a pressão transmural aumentada causa a contração dos vasos pré-capilares, a resposta contrátil pode ser sobreposta e a vasomoção abolida. Esse efeito depende de fatores metabólicos (humorais) quando o fornecimento de O_2 fica baixo demais para os requisitos do parênquima tecidual, como ocorre no músculo esquelético durante o exercício.

Embora a redução da pressão transmural relaxe as arteríolas terminais, o fluxo sanguíneo pelos capilares não pode aumentar se a redução na pressão intravascular for causada pela constrição severa dos microvasos corrente acima. As grandes arteríolas e as metarteríolas também apresentam vasomoção. Entretanto, sua contração, em geral, não oclui completamente o lúmen do vaso e interrompe o fluxo sanguíneo, enquanto a contração das arteríolas terminais pode interromper o fluxo sanguíneo. Assim, a intensidade do fluxo nos capilares pode ser alterada pela contração e pelo relaxamento das artérias menores, das arteríolas e das metarteríolas.

O fluxo sanguíneo pelos capilares pode ser chamado de fluxo nutricional, porque permite a troca de gases e solutos entre o sangue e os tecidos. Inversamente, o fluxo sanguíneo que passa ao largo dos capilares quando passa do lado arterial para o venoso da circulação tem sido chamado de não-nutricional ou de fluxo desviado (Fig. 17-24). Em algumas áreas do corpo (p. ex., pontas dos dedos, orelhas) existem *shunts* AV verdadeiros (Capítulo 18). Entretanto, em muitos tecidos, como o músculo, não existem *shunts* anatômicos. Mesmo na ausência dessas derivações, o fluxo não-nutricional pode ocorrer. Em tecidos com metarteríolas o fluxo não-nutricional pode ser contínuo da arteríola para a vênula durante uma baixa atividade metabólica, quando muitos vasos pré-capilares estão fechados. Quando a atividade metabólica aumenta nesses tecidos, mais vasos pré-capilares se abrem para permitir a perfusão capilar.

Os capilares verdadeiros não têm músculo liso e, portanto, são incapazes de constrição ativa. Contudo, as células endoteliais que formam a parede capilar contêm actina e miosina, e elas podem alterar sua forma em resposta a certos estímulos químicos.

Devido aos seus lumens estreitos (*i. e.,* raio pequeno), os capilares com paredes delgadas podem suportar pressões internas elevadas sem rupturas. Essa propriedade pode ser explicada em termos de lei de Laplace:

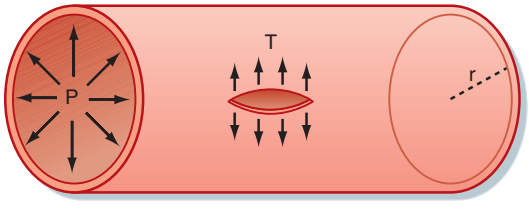
● Equação 17-16

$$T = Pr$$

onde
T = tensão na parede do vaso
P = pressão transmural
r = raio do vaso

A equação de Laplace se aplica a vasos de parede muito delgada, tais como os capilares. A tensão na parede se opõe à força de distensão (Pr) que tende a afastar as bordas de corte longitudinal do vaso (Fig. 17-25). A pressão transmural no vaso sanguíneo *in vivo* é essencialmente igual à pressão intraluminal porque a pressão extravascular é, em geral, negligenciável. Para calcular a tensão na parede, a pressão em mmHg é convertida a dinas por centímetro quadrado, de acordo com a equação $P = h\rho g$, onde h é a altura da coluna de Hg em centímetros, ρ é a densidade de Hg em g/cm^3 e g é a aceleração gravitacional em cm/s^2. Para um capilar com aceleração de pressão de 25 mmHg e raio de 5×10^{-4} cm, a pressão ($2{,}5\ cmHg \times 13{,}6\ g/cm^3 \times 980\ cm/s^2$) é de $3{,}33 \times 10^4$ dinas/cm. A tensão na parede é, então, de 16,7 dinas/cm. Para a aorta, com a pressão de 100 mmHg e raio de 1,5 cm, a tensão na parede é de 2×10^5 dinas/cm. Assim, nas pressões normalmente encontradas na aorta e nos capilares a tensão na parede da aorta é aproximadamente 12.000 vezes maior que a dos capilares. Em pessoa que fica de pé em repouso, a pressão capilar nos pés pode atingir 100 mmHg. Mesmo sob tais condições a tensão na parede dos capilares aumenta até um valor que ainda é apenas 3.000 vezes a tensão na parede da aorta na mesma pressão interna.

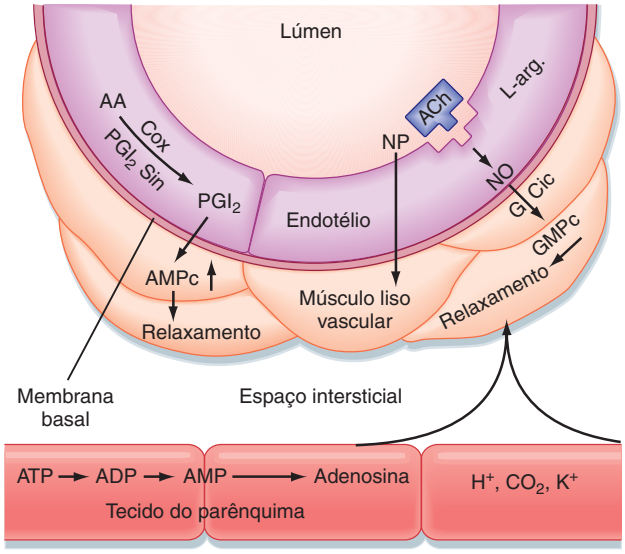
O diâmetro dos vasos de resistência (arteríolas) é determinado pelo balanço entre a força contrátil do músculo liso vascular e a força de distensão produzida pela pressão intraluminal. Quanto maior a atividade contrátil do músculo liso vascular da arteríola, menor é seu diâmetro. Em arteríolas pequenas, a contração pode continuar até o ponto no qual o vaso é completamente ocluído. A oclusão é causada pelo envolvimento do endotélio e pelo aprisionamento das células sanguíneas no vaso.



● **Figura 17-25.** Diagrama de pequeno vaso sanguíneo para ilustrar a lei de Laplace: T = Pr, onde P = pressão intraluminal, r = raio do vaso e T = tensão da parede, como a força por unidade de comprimento tangencial para a parede do vaso. A tensão da parede atua para impedir a ruptura ao longo de uma fenda teórica do vaso.

NA CLÍNICA

Se o coração fica muito distendido com sangue durante a diástole, como pode ocorrer na insuficiência cardíaca, ele funciona menos eficazmente. Mais energia é exigida (maior que a tensão na parede) para o coração distendido ejetar dado volume de sangue por batimento do que é necessário para o coração não-dilatado normal. O bombeamento menos eficaz do coração distendido é um exemplo da lei de Laplace, que determina que a tensão na parede de vaso ou câmara (neste caso os ventrículos) se iguala à pressão transmural (pressão através da parede, ou pressão de distensão) vezes o raio do vaso ou câmara. A relação de Laplace se aplica, ordinariamente, aos vasos com paredes infinitamente mais finas, mas pode ser aplicado ao coração se uma correção for feita para a espessura da parede. A equação é $\sigma = Pr/w$, onde σ = estresse da parede, P = pressão transmural, r = raio e w = espessura da parede.



● **Figura 17-26.** Vasodilatação mediada pelo endotélio e não-mediada pelo endotélio. Prostaciclina (PGI_2) é formada do ácido aracdônico (AA) pela ação da ciclooxigenase (Cox) e prostaciclina sintase (PGI_2 Sin), no endotélio, e promove o relaxamento do músculo liso vascular adjacente via aumento do AMPc. O estímulo das células endoteliais, com acetilcolina (Ach) ou outros agentes (ver texto) resulta na formação e na liberação do fator relaxante derivado do endotélio como óxido nítrico (NO). O NO estimula a guanilil ciclase (G Cic) a aumentar o GMPc no músculo liso vascular para produzir o relaxamento. O agente vasodilatador nitroprussiato (NP) atua diretamente sobre o músculo liso vascular. Substâncias como adenosina, H^+, CO_2 e K^+ podem aparecer no tecido do parênquima e produzir a vasodilatação por ação direta sobre o músculo liso vascular.

Com a redução progressiva da pressão intravascular, o diâmetro dos vasos diminui (como a tensão na parede do vaso — lei de Laplace) e o fluxo sanguíneo eventualmente cessa, embora a pressão na arteríola ainda seja maior que a pressão tecidual. A pressão que causa a cessação do fluxo tem sido chamada de pressão crítica de oclusão, e seu mecanismo ainda é controverso. Essa pressão crítica de oclusão é baixa quando é reduzida pela inibição de atividade dos nervos simpáticos, no vaso, e é aumentada quando o tônus vasomotor é reforçado pela ativação dos nervos simpáticos.

Papel Vasoativo do Endotélio Capilar

Por muitos anos, imaginou-se que o endotélio dos capilares era a camada única e inerte de células que servia apenas como filtro passivo permitindo a passagem de água e de pequenas moléculas através da parede do vaso sanguíneo e retendo as células do sangue e moléculas grandes (proteínas) no compartimento vascular. Entretanto, o endotélio é agora reconhecido como uma fonte importante de substâncias que causam a contração ou o relaxamento do músculo liso vascular.

Uma dessas substâncias é a **prostaciclina (PGI_2).** A PGI_2 pode relaxar o músculo liso vascular por meio de um aumento da AMPc (Fig. 17-26). A PGI_2 é formada, no endotélio, a partir do ácido aracdônico, e o processo é catalisado pela PGI_2 sintase. O mecanismo que inicia a síntese de PGI_2 não é conhecido. Entretanto, a PGI_2 pode ser liberada por aumento do estresse de cisalhamento causado pelo fluxo sanguíneo acelerado. A função primária do PGI_2 é a de inibir a aderência plaquetária ao endotélio e a agregação plaquetária, impedindo, assim, a formação de coágulo intravascular. A PGI_2 também causa relaxamento do músculo liso vascular.

De maior importância na dilatação mediada pelo endotélio vascular é a formação e a liberação do **óxido nítrico (NO),** um componente do fator relaxante derivado do endotélio (Fig. 17-26). Quando as células endoteliais são estimuladas pela acetilcolina ou outro agente vasodilatador (ATP, bradicinina, serotonina, substância P, histamina), o NO é liberado. Esses agentes não causam vasodilatação nos vasos sanguíneos em que falta endotélio. O NO (sintetizado a partir da L-arginina) ativa a guanilil ciclase no músculo liso vascular para aumentar a [GMPc], que produz relaxamento pela diminuição da sensibilidade do miofilamento à [Ca^{++}]. A liberação do NO pode ser estimulada pelo estresse de cisalhamento do fluxo sanguíneo sobre o endotélio. O fármaco nitroprussiato também aumenta o GMPc por atuação direta sobre o músculo liso vascular; que não é mediado pelo endotélio. Agentes vasodilatadores, tais como adenosina, H^+, CO_2 e K^+, podem ser liberados pelo tecido do parênquima e atuam localmente sobre a resistência dos vasos (Fig. 17-26).

A acetilcolina também causa a liberação de fator hiperpolarizante dependente do endotélio, que é subjacente ao relaxamento do músculo liso vizinho. Embora os metabólitos do ácido aracdônico também tenham sido sugeridos, o fator permanece desconhecido. Além do mais, não está claro como o fator atinge o músculo liso vascular (difusão através do espaço extracelular ou passagem via junções mioepiteliais).. Contudo, existem diversos modos pelas quais as células endoteliais se comunicam com o músculo liso vascular.

O endotélio também pode sintetizar a **endotelina,** peptídeo vasoconstritor potente. A endotelina pode afetar o tônus vascular e a pressão arterial nos humanos, e pode estar envolvida em estados patológicos como a aterosclerose, a hipertensão pulmonar, a insuficiência cardíaca congestiva e a insuficiência renal.

NO NÍVEL CELULAR

A lesão do endotélio dos vasos sanguíneos precede a aterosclerose. O efeito protetor (antiteratogênico) do endotélio reside em diversas propriedades. Assim, o endotélio regula a aderência dos leucócitos à parede do vaso, suprime a proliferação das células do músculo liso vascular, mantém o revestimento vascular que resiste à formação dos trombos e regula o tônus do músculo liso vascular. Todas essas funções envolvem a ação do NO. Como indicado antes, a produção do NO é regulada por muitas substâncias e pela atuação do estresse de cisalhamento sobre a parede do vaso.

Papel Passivo do Endotélio Capilar

Troca Transcapilar. Solvente e soluto se movem através da parede endotelial capilar por três processos: difusão, filtração e pinocitose. A difusão é o processo mais importante para a troca transcapilar, e a pinocitose é o menos importante.

DIFUSÃO. Sob condições normais, apenas cerca de 0,06 mL de água por minuto se movem ida e volta através da parede capilar por 100 g de tecido, como resultado da filtração e da absorção. Em contraste, 300 mL de água por minuto por 100 g de tecido se movem através da parede capilar por difusão, diferença de 5.000 vezes.

Quando a filtração e a difusão são relacionadas ao fluxo sanguíneo, cerca de 2% do plasma que passa pelos capilares são filtrados. Em contraste, a difusão de água é 40 vezes maior que a intensidade com que é trazida para os capilares pelo fluxo sanguíneo. A troca transcapilar de solutos também é, em grande parte, governada pela difusão. Assim, a difusão é o fator-chave para manter a troca de gases, substratos e produtos liberados entre os capilares e as células teciduais.

O processo de difusão é descrito pela lei de Fick (ver também o Capítulo 1):

● Equação 17-17

$$J = -DA \frac{\Delta C}{\Delta X}$$

onde

J = quantidade de uma substância movida por unidade de tempo

D = coeficiente de difusão livre para uma determinada molécula

A = área da secção transversa da via de difusão

$\frac{\Delta C}{\Delta X}$ = gradiente de concentração do soluto

Para a difusão através da parede capilar, a lei de Fick pode também ser expressa como

● Equação 17-18

$$J = -PS(C_o - C_i)$$

onde

P = permeabilidade capilar à substância

S = área da superfície capilar

C_i = concentração da substância no capilar

C_o = concentração da substância fora do capilar

O produto PS representa expressão conveniente da área de superfície capilar disponível, porque a permeabilidade intrínseca do capilar é raramente muito alterada sob condições fisiológicas (a permeabilidade capilar pode ser alterada por uma picada de abelha).

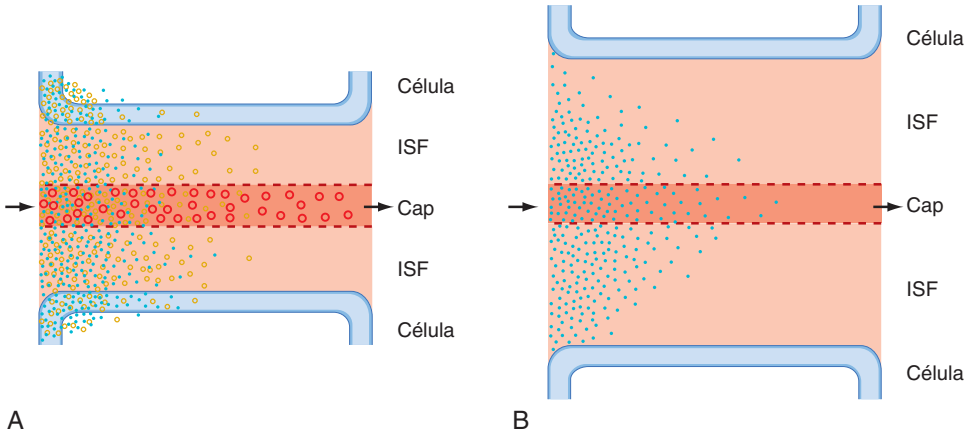
Nos capilares, a difusão de moléculas lipídicas insolúveis é restrita aos canais cheios de água, ou poros. O movimento do soluto através do endotélio capilar é complexo e envolve correções para as atrações entre soluto e moléculas de solventes, a configuração dos poros e a carga das moléculas relativa à carga das células endoteliais. Tal movimento de soluto não é simplesmente um problema de movimento térmico aleatório das moléculas ao longo do gradiente de concentração extremamente pequeno. Para moléculas pequenas, como água, NaCl, ureia e glicose, os poros capilares oferecem pouca restrição à difusão (*i. e.*, eles têm baixo coeficiente de reflexão — ver adiante). A difusão dessas substâncias é tão rápida que o gradiente de concentração médio, através do endotélio capilar, é extremamente pequeno. Quanto maior o tamanho das moléculas lipídicas insolúveis, maior a restrição de sua difusão através dos capilares. A difusão eventualmente fica mínima quando o peso molecular das moléculas excede aproximadamente 60.000. Com pequenas moléculas, a única limitação para o movimento através da parede dos capilares é a velocidade com que o fluxo sanguíneo transporta as moléculas para os capilares. O transporte dessas moléculas é chamado de **limitado pelo fluxo.**

Com a limitação pelo fluxo das pequenas moléculas, a concentração da molécula no sangue atinge o equilíbrio com suas concentrações no fluido intersticial em localização próxima à de sua arteríola de origem à porção arterial do capilar (Fig. 17-27, *A*). Se o fluxo for intenso, a molécula pequena pode ainda estar presente em local distante, corrente abaixo, no capilar. Uma molécula um pouco maior se moverá mais longe, ao longo do capilar, antes que atinja concentração insignificante no sangue. Além disso, o número de moléculas ainda maiores que entram na porção arterial do capilar mas não podem atravessar os poros capilares se iguala ao número das que deixam a porção venosa do capilar (Fig. 17-27, *A*).

Com moléculas grandes, a difusão através dos capilares se torna o fator limitante **(limitada pela difusão).** Isto é, a permeabilidade do capilar para uma molécula grande de soluto limita seu transporte através da parede capilar. A difusão de moléculas pequenas insolúveis de lipídios é tão rápida que a difusão só limita a troca de tecido-sangue quando as distâncias entre os capilares e as células do parênquima são grandes (p. ex., edema tecidual ou densidade capilar muito baixa) (Fig. 17-27, *B*).

O movimento das moléculas solúveis de lipídios através da parede dos capilares não é limitado aos poros capilares (apenas 0,02% da superfície dos capilares), mas também ocorre diretamente através das membranas lipídicas de todo o endotélio capilar. Consequentemente, as moléculas solúveis de lipídios se movem rapidamente entre sangue e tecido. O grau da solubilidade de lipídios (coeficiente de partição óleo-água) é bom índice para a fácil transferência das moléculas de lipídios através do endotélio capilar.

O_2 e CO_2 são ambos solúveis em lipídios, e passam prontamente através das células endoteliais. Cálculos



● **Figura 17-27.** Transporte limitado pelo fluxo e por difusão a partir dos capilares (Cap) do tecido. **A,** Transporte limitado pelo fluxo. A menor partícula traçadora inerte solúvel em água (*pontos azuis*) atinge concentrações negligenciáveis após descer uma curta distância pelo capilar. Partículas maiores (*círculos*) com propriedades similares para viajar distâncias maiores, ao longo do capilar, antes de atingir concentração intracapilar insignificante. Ambas as substâncias cruzam o fluido intersticial (ISF) e atingem o tecido parenquimatoso (Célula). Por causa do seu tamanho, a maioria das partículas menores é retirada pelas células do tecido. As maiores partículas não conseguem penetrar nos poros capilares e, assim, não escapam do lúmen capilar, exceto pelo transporte por vesículas pinocíticas. O aumento do volume do fluxo sanguíneo ou o aumento da densidade capilar aumenta o suprimento de solutos difusíveis do tecido. Note que a permeabilidade capilar é maior na terminação venosa do capilar (também na vênula, não mostrado), devido ao maior número de poros nessa região. **B,** Transporte limitado pela difusão. Quando a distância entre os capilares e o tecido do parênquima é grande, como resultado de edema ou de baixa densidade capilar, a difusão passa a ser fator limitante do transporte de solutos do capilar para o tecido mesmo nas altas intensidades de fluxo sanguíneo capilar.

baseados no (1) coeficiente de difusão para O_2, (2) densidade capilar e distância de difusão, (3) fluxo sanguíneo e (4) consumo de O_2 pelo tecido indicam que o suprimento de O_2 no tecido normal, no repouso e durante a atividade, não é limitado por difusão ou pelo número de capilares abertos.

As medidas da pressão parcial de O_2 (P_{O_2}) e a saturação de O_2 no sangue em microvasos indicam que em muitos tecidos a saturação de O_2 na entrada dos capilares diminuiu por aproximadamente 80% como resultado da difusão de O_2 a partir das arteríolas e pequenas artérias. Além do mais, a carga de CO_2 e os deslocamentos intravasculares resultantes da curva de dissociação de oxiemoglobina ocorrem nos vasos pré-capilares. Nos capilares, por conseguinte, além da troca dos gases o O_2 e o CO_2 passam diretamente entre arteríolas e vênulas adjacentes e, possivelmente, entre artérias e veias (troca por contracorrente). Essa troca por contracorrente representa *shunt* difusional de gás sem participação dos capilares; esse desvio pode limitar o fornecimento de O_2 para o tecido em baixas intensidades do fluxo sanguíneo.

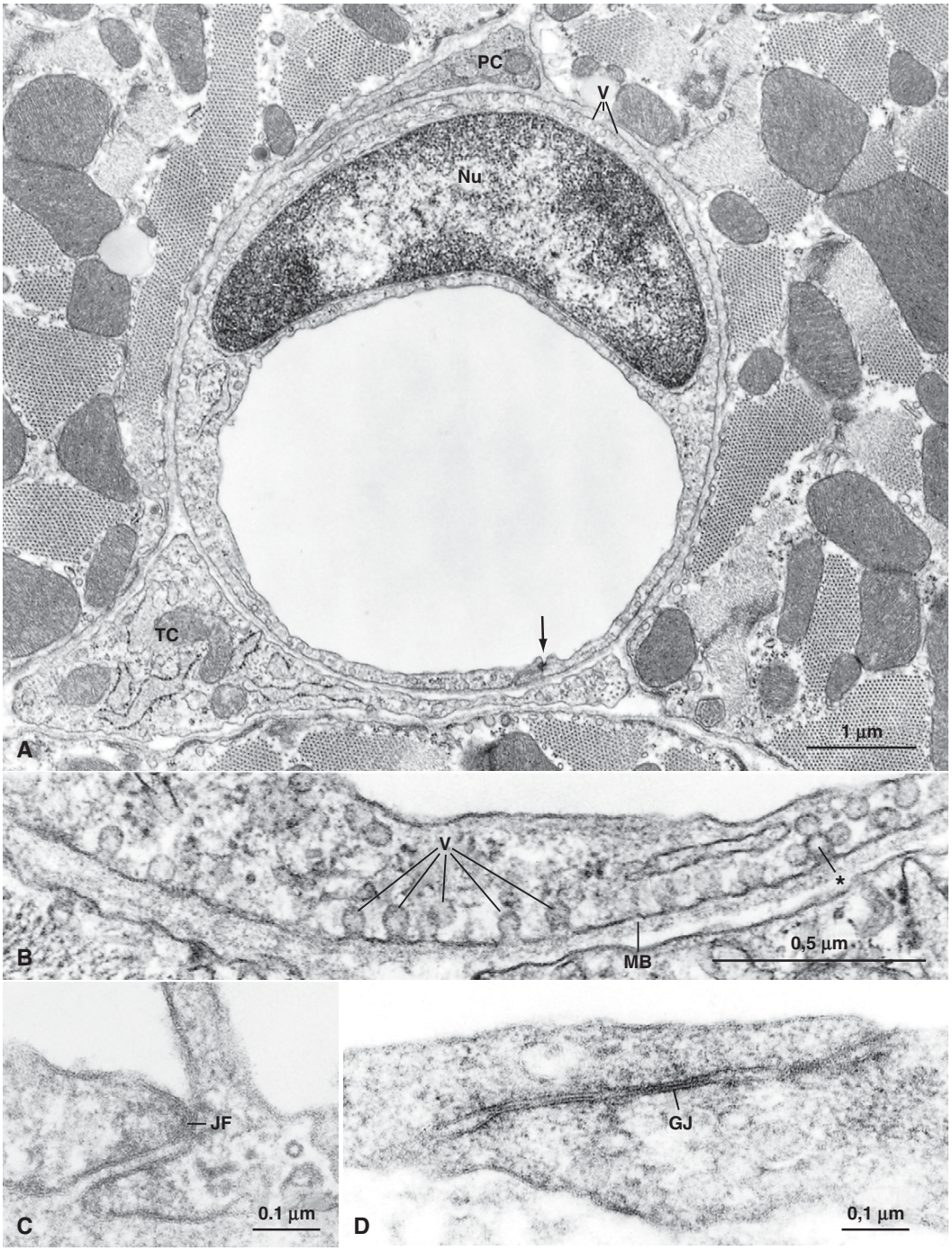
FILTRAÇÃO CAPILAR. A permeabilidade da membrana endotelial capilar não é uniforme. Assim, os capilares do fígado são permeáveis, e a albumina sai deles com intensidade várias vezes maior que a de capilares musculares menos permeáveis. Além do mais, a permeabilidade não é uniforme ao longo do comprimento do capilar. As extremidades venosas são mais permeáveis do que as arteriais e a permeabilidade é maior nas vênulas, propriedade atribuída ao maior número de poros nessas regiões.

Onde ocorre a filtração? Alguma água passa através das membranas das células endoteliais capilares, mas a maioria dos fluxos passa através das aberturas (poros) nas paredes endoteliais dos capilares (Figs. 17-28 e 17-29). Os poros nos capilares dos músculos esquelético e cardíaco têm diâmetro de aproximadamente 4 nm. Há fendas entre as células endoteliais adjacentes no músculo cardíaco de camundongos, e o espaço, no ponto mais estreito, é de cerca de 4 nm. As fendas (poros) são esparsas e representam apenas cerca de 0,02% da área de superfície capilar. Os poros estão ausentes nos capilares cerebrais, onde a barreira hemato-encefálica bloqueia a entrada de muitas moléculas pequenas.

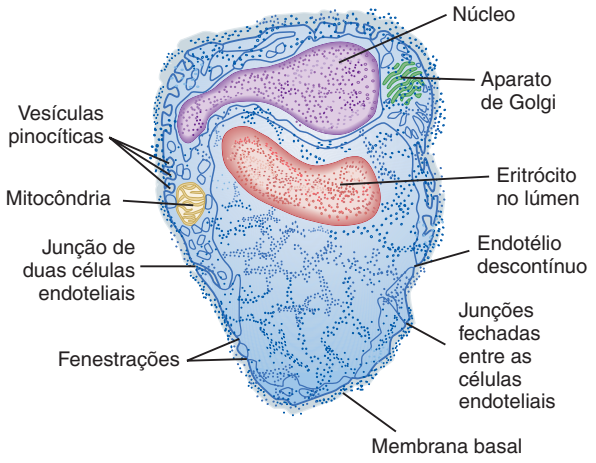
Além das fendas, alguns capilares mais porosos (p. ex., no rim e no intestino) contêm fenestrações de 20 a 100 nm de largura, enquanto outros capilares (p. ex., no fígado) têm endotélio descontínuo (Fig. 17-29). Fenestrações e endotélio descontínuo permitem a passagem de moléculas grandes demais para passar através das fendas intercelulares do endotélio.

A direção e a magnitude do movimento de água através da parede capilar podem ser estimadas como a soma algébrica das pressões hidrostática e osmótica que existem através da membrana. O aumento da pressão hidrostática intracapilar favorece o movimento do fluido do interior do vaso para o espaço intersticial, enquanto o aumento da concentração das partículas osmoticamente ativas dentro dos vasos favorece o movimento do fluido para dentro dos vasos vindo do espaço intersticial (Fig. 17-30).

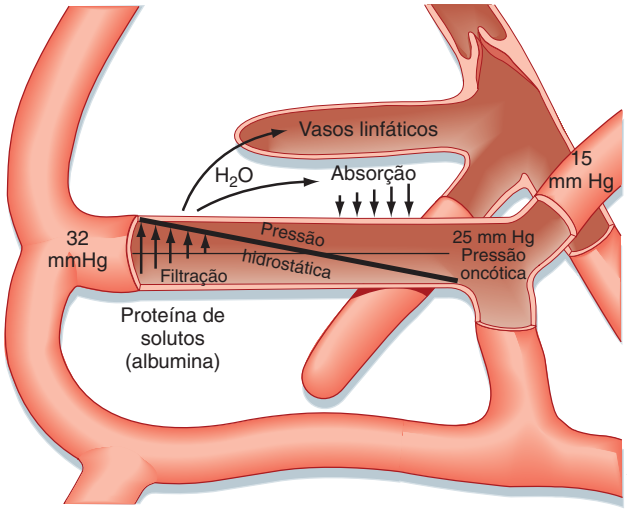
Forças Hidrostáticas. A pressão hidrostática (pressão sanguínea) nos capilares não é constante, ela depende da pressão arterial e venosa e da resistência nos pré-capilares (arteríolas) e pós-capilares (vênulas e pequenas veias). O aumento da pressão arterial ou venosa eleva a pressão hidrostática capilar, enquanto a redução da pressão arterial ou venosa tem o efeito oposto. O aumento da resistência arteriolar, ou o fechamento das artérias, reduz a pressão capilar, enquanto a maior resistência aos fluxos nas vênulas e veias aumenta a pressão capilar.



● **Figura 17-28.** **A,** Capilar, em corte transversal, na parede ventricular de camundongos. O diâmetro luminal é de aproximadamente 4 µm. Nesse corte fino a parede do capilar é formada por camada única de células endoteliais (Nu, núcleo endotelial), que forma um complexo funcional (*seta*) com si mesma. O fino espaço pré-capilar é ocupado pelo pericito (PC) e por tecido conjuntivo (TC) celular ("fibroblasto"). Note as numerosas vesículas endoteliais (V). **B,** Detalhe da célula endotelial em **A,** mostrando as vesículas no plasmalema (V) ligadas à superfície da célula endotelial. Essas vesículas são especialmente proeminentes no endotélio vascular e estão envolvidas no transporte de substâncias através da parede do vaso sanguíneo. Note a vesícula alveolar complexa (*asterisco*). MB, membrana basal. **C,** Complexo juncional no capilar do coração de camundongo. Junções "fechadas" (JF) se formam tipicamente nesses vasos sanguíneos pequenos, parecendo consistir em fusões entre as superfícies das membranas de células endoteliais apostas. **D,** Junção interendotelial na artéria muscular do músculo papilar de macacos. Embora junções fechadas similares às dos capilares sejam encontradas nesses vasos grandes, junções extensas que se assemelham às junções comunicantes nos discos intercalares entre as células do miocárdio frequentemente aparecem no endotélio arterial (exemplo mostrado em GJ).



● **Figura 17-29.** Esquema de uma micrografia eletrônica de capilar **composto** em corte transversal.



● **Figura 17-30.** Representação esquemática dos fatores responsáveis pela filtração e pela absorção através da parede capilar e formação da linfa.

A pressão hidrostática é a principal força na filtração capilar. Uma alteração da pressão venosa tem efeito maior sobre a pressão hidrostática capilar do que a mesma mudança da pressão arterial. Aproximadamente 80% do aumento da pressão venosa são transmitidos de volta aos capilares.

A pressão hidrostática capilar (P_c) varia de tecido para tecido. Os valores médios, obtidos de medidas diretas na pele humana, são de aproximadamente 32 mmHg nas extremidades arteriais nos capilares e cerca de 15 mmHg nas extremidades venosas dos capilares no nível do coração (Fig. 17-30). Como discutido antes, quando a pessoa fica de pé a pressão hidrostática aumenta nas pernas e diminui na cabeça.

A pressão de tecidos ou, mais especificamente, a pressão do fluido intersticial (P_i) do lado de fora dos capilares se opõe à filtração capilar. $P_c - P_i$ constitui a força direcionadora para a filtração. Normalmente a P_i está próxima de zero, assim a P_c essencialmente representa a força direcionadora hidrostática.

Forças Osmóticas. O fator-chave que restringe a perda de fluido pelos capilares é a pressão osmótica das proteínas do plasma (tal como a albumina). Essa pressão osmótica total do plasma é de aproximadamente 6.000 mmHg (refletindo a presença de eletrólitos e outras partículas pequenas), enquanto a pressão oncótica é de cerca de 25 mmHg. Esta pequena pressão oncótica é fator importante na troca de fluido através dos capilares, porque as proteínas do plasma são essencialmente confinadas no espaço intravascular, enquanto os eletrólitos têm virtualmente concentrações iguais nos dois lados do endotélio capilar. A permeabilidade relativa de soluto na água influencia a magnitude atual da pressão osmótica. O **coeficiente de reflexão (σ)** é o impedimento relativo à passagem de uma substância através da membrana dos capilares. O coeficiente de reflexão da água é zero e o da albumina (para a qual o endotélio é essencialmente impermeável) é 1. Os solutos filtráveis têm coeficientes de reflexão entre 0 e 1. Ainda mais, tecidos diferentes têm diferentes coeficientes de reflexão para a mesma molécula. Assim, o movimento de um determinado soluto através da parede endotelial varia com o tecido. A pressão oncótica verdadeira (π) é definida pela seguinte equação (ver, também, o Capítulo 1):

● **Equação 17-19**

$$\pi = \sigma RT (C_i - C_o)$$

onde
σ = coeficiente de reflexão
R = constante dos gases
T = temperatura em graus Kelvin
C_i e C_o = concentração de soluto dentro e fora do capilar, respectivamente

A albumina é a proteína plasmática mais importante para a determinação da pressão oncótica. A molécula média de albumina (peso molecular de 69.000) tem aproximadamente metade do tamanho da molécula de globulina média e está presente com quase o dobro da concentração das globulinas (4,5 *versus* 2,5 g/dL de plasma). A albumina exerce também força osmótica maior do que pode ser explicada apenas por sua concentração no plasma. Portanto, ela não pode ser completamente substituída por substâncias inertes com aproximadamente o mesmo tamanho molecular, como a dextrana. Esta força osmótica adicional fica desproporcionalmente maior em altas concentrações de albumina (como no plasma), e é fraca e até mesmo nula em soluções diluídas de albumina (como no fluido intersticial). A razão para essa atividade da albumina é sua carga negativa no pH normal do sangue. A albumina se liga a um pequeno número de íons Cl^-, o que aumenta a carga negativa e, assim, a capacidade de reter mais Na^+ no interior dos capilares (Capítulo 2). Esse pequeno aumento na concentração de eletrólitos do plasma, acima da do fluido intersticial produzido pela albumina com carga negativa, acentua sua força osmótica para a de uma solução ideal contendo soluto com peso molecular de 37.000. Se a albumina tivesse peso molecular de 37.000 ela não seria retida pelo endotélio capilar devido a seu pequeno tamanho. Assim, a albumina não poderia funcionar como contraforça para a pressão hidrostática capilar. Se a albumina não exercesse essa maior força osmótica seria necessária uma concentração de

NA CLÍNICA

Com a posição em pé prolongada, particularmente quando associada a alguma elevação da pressão venosa nas pernas (como a causada pela gravidez) ou com aumentos sustentados da pressão venosa (como visto na insuficiência cardíaca congestiva), a filtração é muito aumentada e excede a capacidade do sistema linfático de remover o filtrado capilar do espaço intersticial.

A concentração das proteínas do plasma também pode variar em diferentes estados patológicos e, assim, altera a força osmótica e o movimento do fluido através da membrana dos capilares. A concentração das proteínas plasmáticas é aumentada na desidratação (p. ex., privação de água, suor prolongado, vômito severo, diarreia). Nessas condições a água se move, pela força osmótica, dos tecidos para o compartimento vascular. Em contraste, a concentração das proteínas plasmáticas é reduzida em algumas doenças renais devido à sua perda na urina, e pode ocorrer edema.

Quando a lesão capilar é extensa, como em queimaduras severas, o fluido intersticial e a proteína plasmática vazam para o espaço intersticial nos tecidos lesados. A proteína que escapa do lúmen vascular aumenta a pressão osmótica do fluido intersticial. Essa maior força osmótica, do lado de fora dos capilares, leva à perda adicional de fluido e, possivelmente, à desidratação severa do paciente.

aproximadamente 12 g de albumina/dL de plasma para produzir uma pressão oncótica plasmática de 25 mmHg. Essa concentração alta de albumina aumentaria de muito a viscosidade sanguínea e, assim, aumentaria a resistência ao fluxo sanguíneo no sistema vascular.

Pequenas quantidades de albumina escapam dos capilares e entram no fluido intersticial, onde exercem força osmótica muito pequena (0,1 a 5 mmHg). Esta força, π_i é baixa porque a concentração de albumina, no fluido intersticial, é baixa e porque, em baixas concentrações, a albumina eleva a força osmótica tanto quanto em altas concentrações.

Balanço das Forças Hidrostática e Osmótica. A relação entre pressão hidrostática e pressão oncótica e o papel dessas forças na regulação da passagem de fluido através do endotélio capilar foram explicados por Starling, em 1896. Essa relação constitui a hipótese de Starling, Que pode ser expressa pela equação:

● Equação 17-20

$$Q_f = k[(P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_p)]$$

onde
Q_f = movimento do fluido
P_c = pressão hidrostática capilar
P_i = pressão hidrostática do fluido intersticial
π_p = pressão oncótica do plasma
π_i = pressão oncótica do fluido intersticial
k = constante de filtração para a membrana capilar.

Ocorre a filtração quando a soma algébrica é positiva; ocorre absorção quando é negativa.

Tradicionalmente a filtração foi considerada como ocorrendo na extremidade arterial do capilar, e a absorção como ocorrendo na sua extremidade venosa, devido ao gradiente de pressão hidrostática ao longo dos capilares. Esse esquema é verdadeiro para um capilar idealizado (Fig. 17-30). Entretanto, em capilares bem perfundidos a vasoconstrição arteriolar pode reduzir a P_c, de modo que a absorção seja transitoriamente permitida. Com a vasoconstrição continuada, a absorção diminuirá com o tempo porque a absorção do fluido aumenta a π_i (a concentração da proteína intersticial aumenta) e diminui a P_i. Observações diretas revelaram que muitos capilares apenas filtram, enquanto outros apenas absorvem. Em alguns leitos vasculares (p. ex., o glomérulo renal) a pressão hidrostática nos capilares é alta o suficiente para causar a filtração ao longo de todo o comprimento do capilar. Em outros leitos vasculares (p. ex., a mucosa intestinal) as forças hidrostática e oncótica são tais que ocorre a absorção ao longo de todo o capilar.

A pressão capilar depende de diversos fatores; o principal é o estado contrátil dos vasos pré-capilares. Normalmente a pressão arterial, a pressão venosa, a resistência pós-capilar, as pressões hidrostática e oncótica do fluido intersticial e a pressão oncótica plasmática são relativamente constantes. A variação da resistência pré-capilar influencia o movimento do fluido através da parede capilar. Em consequência de a água se mover tão rápido através do endotélio capilar as forças hidrostática e osmótica se equilibram ao longo de todo o capilar. Assim, em estado normal a filtração e a absorção através das paredes capilares estão bem balanceadas. Apenas pequena porcentagem (2%) do plasma que flui pelo sistema vascular é filtrada. Desses 2% aproximadamente 85% são absorvidos nos capilares e vênulas. O remanescente retorna ao sistema vascular como fluido linfático, junto com a albumina que escapa dos capilares.

Nos pulmões, a pressão hidrostática capilar é de aproximadamente apenas 8 mmHg (Capítulo 22). Como a pressão plasmática é 25 mmHg e a pressão do fluido intersticial do pulmão de cerca de 15 mmHg, a força efetiva favorece levemente a reabsorção. Apesar da predominância da reabsorção, é formada linfa pulmonar. Essa linfa consiste no fluido que é osmoticamente removido dos capilares pela pequena quantidade de proteína plasmática que escapa através do endotélio capilar.

Coeficiente de Filtração Capilar. A intensidade do movimento de fluido (Q_f) através da membrana capilar

NA CLÍNICA

Em condições patológicas, tais como a insuficiência ventricular esquerda ou estenose da válvula mitral, a pressão hidrostática capilar pulmonar pode exceder a pressão oncótica plasmática. Quando isso ocorre pode causar edema pulmonar, condição na qual fluido excessivo se acumula no interstício pulmonar. Esse acúmulo de fluido interfere seriamente com a troca de gases nos pulmões.

depende não apenas da soma algébrica das forças hidrostática e osmótica através do endotélio (ΔP), mas também da área (A_m) da parede capilar disponível para filtração, da distância (Δx) através da parede capilar, da viscosidade (η) do filtrado e da constante de filtração (k) da membrana. Esses fatores podem ser expressos pela equação:

● Equação 17-21

$$Q_r = \frac{kA_m\Delta P}{\eta\Delta X}$$

As dimensões de Q_r são unidades de fluxo por unidade de gradiente de pressão, através da parede capilar, por unidade de área de superfície capilar. Essa expressão que descreve o fluxo através dos poros da membrana é essencialmente a lei de Poiseuille para o fluxo por tubos.

Como a espessura da parede capilar e a viscosidade do filtrado são relativamente constantes, elas podem ser incluídas na constante de filtração k. Se a área da membrana capilar não é conhecida, a intensidade da filtração pode ser expressa por unidade de peso de tecido. Assim, a equação pode ser simplificada para

● Equação 17-22

$$Q_r = k_t\Delta P$$

onde k_t é o coeficiente de filtração capilar para um dado tecido e as unidades de Q_f são milímetros por minuto por 100 g de tecido por pressão de mmHg.

Em qualquer tecido dado o coeficiente de filtração por unidade de área da superfície capilar, e, assim, a permeabilidade capilar, não é alterada pelas várias condições fisiológicas, como a dilatação arteriolar e a distensão capilar ou por condições adversas como hipóxia, hipercapnia ou pH reduzido. Quando capilares são lesados (por toxinas ou queimaduras severas), quantidades significativas de proteína e fluido vazam para fora dos capilares, para o espaço intersticial. Esse aumento da permeabilidade capilar é refletido por aumento do coeficiente de filtração.

Como a permeabilidade capilar é constante nas condições normais, o coeficiente de filtração pode ser usado para determinar o número relativo de capilares abertos (*i. e.*, a área de superfície capilar disponível para filtração no período). Por exemplo, a atividade metabólica aumentada do músculo esquelético em contração relaxa os vasos de resistência pré-capilar e, assim, abre mais capilares. Esse processo, chamado de **recrutamento capilar,** aumenta a área de superfície de filtração.

Distúrbios do Balanço Hidrostático-Osmótico. Alterações relativamente pequenas da pressão arterial podem ter pouco efeito sobre a filtração. A variação da pressão pode ser contrabalanceada por ajustes na resistência dos vasos pré-capilares (autorregulação, Capítulo 18), de forma que a pressão hidrostática permaneça constante nos capilares abertos. Entretanto, a redução acentuada da pressão arterial média provoca em geral constrição arterial mediada pelo sistema nervoso simpático. Essa resposta pode ocorrer na hemorragia e é frequentemente acompanhada por queda da pressão venosa. Essas mudanças reduzem a pressão hidrostática capilar. Entretanto, a pressão sanguínea baixa, na hemorragia, causa diminuição do fluxo sanguíneo (e, assim, no suprimento de O_2) para o tecido, com o resultado de que os metabólitos vasodilatadores se acumulam e relaxam as arteríolas. O relaxamento dos vasos pré-capilares também ocorre devido à pressão transmural reduzida (autorregulação, Capítulo 18). Consequentemente, a absorção predomina sobre a filtração, e o fluido se move do interstício para o capilar. Essas respostas à hemorragia constituem um dos mecanismos compensatórios usados pelo corpo para restaurar o volume sanguíneo (Capítulo 19).

O aumento isolado da pressão venosa, como ocorre nos pés quando a pessoa se levanta, elevaria a pressão capilar e aumentaria a filtração. Entretanto, o aumento da pressão transmural fecha os vasos pré-capilares (mecanismo miogênico, Capítulo 18) e melhora o coeficiente de filtração capilar que, de fato, diminui. Essa redução da superfície capilar disponível para a filtração impede que grandes quantidades de fluido deixem os capilares e entrem no espaço intersticial.

No indivíduo normal o coeficiente de filtração (k_t) para o corpo todo é de aproximadamente 0,006 mL/min/100 g de tecido/mmHg. Para um homem de 70 kg a elevação da pressão venosa de 10 mmHg por 10 minutos aumentaria a filtração dos capilares para 342 mL. Em geral não ocorre edema porque o fluido é retornado para o compartimento vascular pelos vasos linfáticos. Quando o edema se desenvolve ele geralmente aparece nas partes dependentes do corpo, onde a pressão hidrostática é maior, mas sua localização e magnitude também são determinadas pelo tipo de tecido. Os tecidos frouxos, como o tecido subcutâneo ao redor dos olhos ou do escroto, apresentam maior tendência a acumular maiores quantidades de líquido intersticial do que os tecidos firmes, como o músculo, ou estruturas encapsuladas, como o rim.

PINOCITOSE. Algum transporte das substâncias através da parede capilar pode ocorrer em vesículas pinocíticas. Essas vesículas (Figs. 17-28 e 17-29), formadas pelo pinçamento de parte da membrana da célula endotelial, podem remover substâncias de um dos lados da parede capilar, movê-las através da célula por energia cinética e depositar seu conteúdo do outro lado — um processo chamado de transcitose. A quantidade de material transportado por esse modo é muito pequena, em relação à movida pela difusão. Entretanto, a pinocitose pode ser responsável pelo movimento de grandes moléculas (30 nm) insolúveis em lipídios entre o sangue e o fluido intersticial. O número de vesículas pinocíticas no endotélio varia entre os tecidos (músculo > pulmão > cérebro), e o número aumenta da extremidade arterial para a venosa dos capilares.

Linfáticos

Os vasos terminais do sistema linfático formam uma rede muito disseminada, de extremidades fechadas, de capilares linfáticos extremamente permeáveis. Esses capilares linfáticos se assemelham aos capilares sanguíneos, exceto por duas diferenças importantes: junções fechadas não estão presentes entre as células endoteliais e os filamentos muito delgados ancoram os vasos linfáticos no tecido conjuntivo ao seu redor. Com a contração muscular, estes finos filamentos tracionam os vasos linfáticos, abrindo espaços entre as células endoteliais, o que permite a entrada de proteínas e grandes partículas nos vasos linfáticos. Os capilares

linfáticos drenam para o interior de vasos maiores que, por fim, deságuam nas veias subclávias direita e esquerda, onde se conectam com as respectivas veias jugulares internas.

Apenas a cartilagem, o osso, o epitélio e os tecidos do sistema nervoso central não têm vasos linfáticos. Esses vasos devolvem o plasma do filtrado capilar para a circulação. Essa tarefa é realizada pela pressão tecidual e é facilitada pela atividade muscular esquelética intermitente, pelas contrações dos vasos linfáticos e por um sistema extensivo de válvulas unidirecionais. Nisso os vasos linfáticos se assemelham às veias, embora os vasos linfáticos maiores tenham paredes mais finas do que as veias correspondentes, contendo apenas uma pequena quantidade de tecido elástico e músculo liso.

O volume de fluido transportado pelos linfáticos em 24 horas é quase igual ao volume plasmático corporal total. Os linfáticos devolvem aproximadamente um quarto à metade das proteínas plasmáticas circulantes para o sangue a cada dia. Esses vasos formam o único meio pelo qual a proteína que deixa o compartimento vascular pode retornar ao sangue. A difusão de volta da proteína para os capilares não pode ocorrer contra o grande gradiente de concentração proteica. Se a proteína não fosse removida pelos vasos linfáticos ela se acumularia no fluido intersticial, e atuaria como força oncótica que removeria o fluido dos capilares sanguíneos, produzindo edema.

Além da devolução de fluido e de proteína para o leito vascular, o sistema linfático filtra a linfa nos nodos linfáticos e remove partículas estranhas, como bactérias. O maior vaso linfático, o ducto torácico, não apenas drena os membros inferiores mas também devolve a proteína perdida nos capilares permeáveis do fígado. Além do mais, o ducto torácico carrega substâncias absorvidas no trato gastrointestinal. A principal substância é a gordura, na forma de quilomícrons.

O fluxo linfático varia consideravelmente. O fluxo do músculo esquelético em repouso é quase nulo e aumenta durante o exercício em proporção com o grau de atividade muscular. Ele é aumentado por qualquer mecanismo que melhore a intensidade da filtração capilar sanguínea; tais mecanismos incluem a pressão capilar ou a permeabilidade e a pressão oncótica plasmática diminuída. Quando o volume do fluido intersticial excede a capacidade de drenagem dos linfáticos, ou os vasos linfáticos são bloqueados, o fluido intersticial se acumula e produz o edema clínico.

CIRCULAÇÃO CORONÁRIA

Anatomia Funcional dos Vasos Coronários

As artérias coronárias direita e esquerda emergem da raiz da aorta, atrás das cúspides direita e esquerda da válvula aórtica, respectivamente. Essas artérias fornecem todo o suprimento de sangue para o miocárdio. A artéria coronária direita perfunde, principalmente, o ventrículo e o átrio direito. A artéria coronária esquerda, que se divide próximo à sua origem nos ramos descendente anterior e circunflexo, perfunde, principalmente o ventrículo e o átrio esquerdo. Ocorre alguma sobreposição entre as regiões supridas pelas artérias esquerda e direita. Nos humanos, a artéria coronária direita é dominante (suprimento da maior parte do miocárdio) em aproximadamente 50% dos indivíduos. A artéria coronária esquerda é dominante em outros 20%, e o fluxo por cada artéria principal é aproximadamente igual nos 30% restantes. A distribuição epicárdica das artérias coronárias e veias, está ilustrada na Figura 17-31.

O sangue arterial coronário passa pelos leitos capilares; a maior parte retorna para o átrio direito por meio do seio coronário. Pequena fração do sangue coronário venoso vai para o átrio direito, via veia coronária anterior. Além disso, comunicações vasculares ligam diretamente os vasos do miocárdio com as câmaras cardíacas; essas comunicações são os vasos **artério-sinusoidais, artério-luminais** e **tebesianos.** Os canais artério-sinusoidais consistem em pequenas artérias ou arteríolas que perdem sua estrutura arterial quando entram nas paredes das câmaras, onde se dividem em seios irregulares revestidos com endotélio. Esses seios se anastomosam com outros seios e com capilares e se comunicam com as câmaras cardíacas. Os vasos artério-luminais são pequenas artérias ou arteríolas que se abrem diretamente nas câmaras cardíacas. As veias tebesianas são veias pequenas que conectam diretamente os leitos capilares com as câmaras cardíacas e, também, com as veias cardíacas. Todos os diminutos vasos do miocárdio se comunicam na forma de plexo extensivo de vasos subendocárdicos. Entretanto, o miocárdio não recebe fluxo sanguíneo nutricional significativo diretamente das câmaras cardíacas.

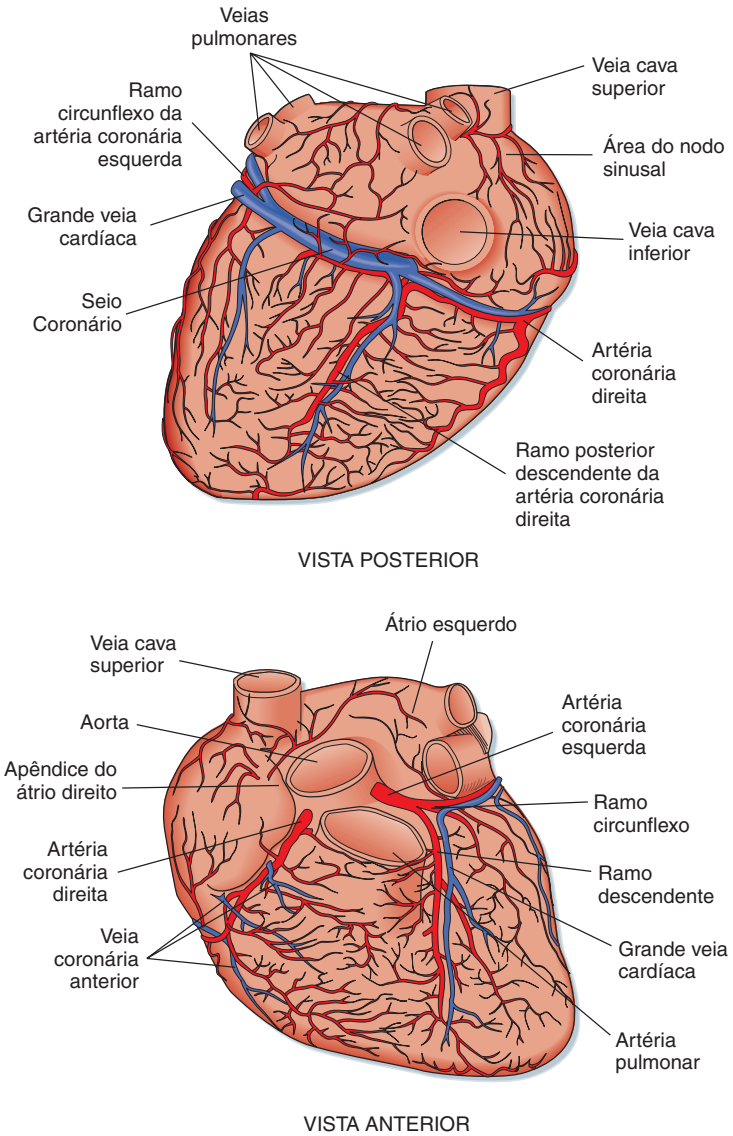
Fatores que Influenciam o Fluxo Sanguíneo Coronariano

Fatores Físicos

O fator primário responsável pela perfusão do miocárdio é a pressão aórtica. Variações da pressão aórtica geralmente promovem alterações direcionais paralelas do fluxo sanguíneo coronário. Isso é causado, em parte, pelas variações da pressão de perfusão coronariana. Entretanto, o fator principal na regulação do fluxo sanguíneo coronariano é a alteração da resistência arteriolar, provocada por variação da atividade metabólica do coração. Quando a atividade metabólica do coração aumenta, a resistência coronariana diminui; quando o metabolismo cardíaco diminui, a resistência coronariana aumenta (Capítulo 18).

Se uma artéria coronária canulada é perfundida por sangue vindo de reservatório de pressão controlada, a pressão de perfusão pode ser alterada sem variar a pressão aórtica e o trabalho cardíaco. A relação entre o estado inicial e o estado estável do fluxo sanguíneo é mostrada no experimento da Figura 17-32. Esse é um exemplo de autorregulação do fluxo sanguíneo, discutida no Capítulo 18. A pressão arterial é mantida dentro de limites estreitos pelos mecanismos reflexos barorreceptores. Assim, as alterações do fluxo sanguíneo coronário são causadas principalmente por variações do diâmetro dos vasos de resistência coronária em resposta à demanda metabólica do coração.

Além da pressão que move o sangue pelos vasos coronários, o coração também modifica seu suprimento sanguíneo pelo efeito compressivo (compressão extravascular) do miocárdio em contração sobre seus próprios vasos sanguíneos. Os modelos de fluxo sanguíneo coronário, nas artérias coronárias esquerda e direita, são mostrados na Figura 17-33.



● **Figura 17-31.** Superfícies anterior e posterior do coração, ilustrando a localização e a distribuição dos principais vasos coronários.

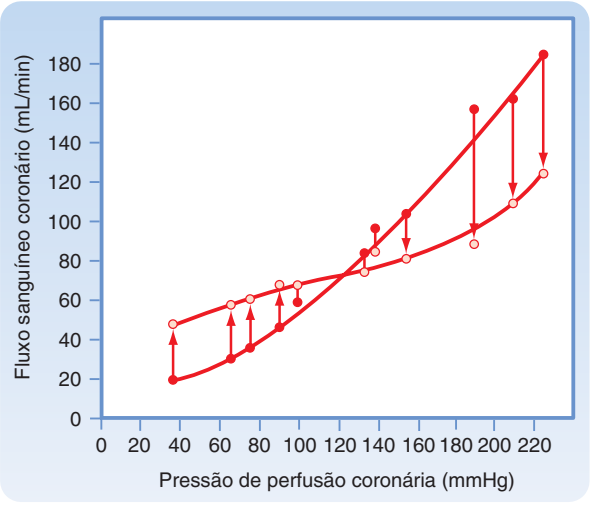
NA CLÍNICA

A resistência extravascular mínima e a ausência de trabalho ventricular esquerdo durante a diástole podem ser usadas para melhorar a perfusão miocárdica em pacientes com miocárdio lesado e baixa pressão sanguínea. No método chamado contrapulsação um balão inflável é inserido na aorta torácica pela artéria femoral. O balão é insuflado durante cada diástole ventricular e desinsuflado durante cada sístole. Esse procedimento melhora o fluxo coronário durante a diástole, aumentando a pressão diastólica no período em que a resistência extravascular coronária é mais baixa. Além disso, ele reduz os requisitos cardíacos de energia por baixar a pressão aórtica (pós-carga) durante a ejeção ventricular.

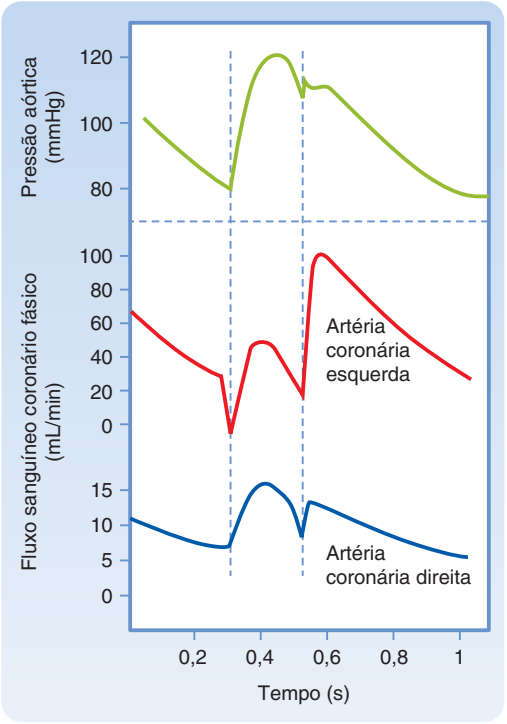
A pressão do ventrículo esquerdo (pressão na parede do ventrículo esquerdo) é maior próximo ao endocárdio e fica menor próximo ao epicárdio. Esse gradiente de pressão não melhora normalmente o fluxo sanguíneo endocárdico devido ao maior fluxo sanguíneo para o endocárdio durante a diástole, que compensa o maior fluxo sanguíneo para o epicárdio durante a sístole. As medidas do fluxo sanguíneo coronário indicam que o fluxo sanguíneo para as metades epicárdica e endocárdica do ventrículo esquerdo é aproximadamente igual nas condições normais. Como a compressão extravascular é maior na superfície endocárdica do ventrículo, a igualdade do fluxo sanguíneo epicárdico e endocárdico indica que o tônus da resistência endocárdica é menor que o nos vasos epicárdicos.

O padrão do fluxo na artéria coronária direita é similar ao da artéria coronária esquerda (Fig. 17-33). Em contraste com o ventrículo esquerdo, a inversão do fluxo sanguíneo não ocorre no ventrículo direito no começo da sístole porque o ventrículo direito desenvolve pressão mais baixa durante a sístole. Assim, o fluxo sanguíneo sistólico constitui proporção muito maior do influxo coronário total do que na artéria coronária esquerda.

O grau em que a compressão extravascular restringe o influxo coronário pode ser facilmente visto quando o



● **Figura 17-32.** Relações pressão-volume no leito vascular coronário. Com pressão aórtica, débito cardíaco e frequência cardíaca constantes, a pressão de perfusão na artéria coronária foi abruptamente aumentada ou diminuída do nível controle, indicado pelo ponto onde as duas linhas se cruzam. Os círculos fechados representam os fluxos que foram obtidos imediatamente após a variação da pressão de perfusão; os círculos abertos representam o estado estável do fluxo nas novas pressões. Ocorre tendência para o fluxo retornar em direção ao nível de controle (autorregulação do fluxo sanguíneo), e isso é mais proeminente acima da faixa de pressão intermitente (aproximadamente 60 a 180 mmHg). (De Berne RM, Rubio, R: Coronary circulation. In Handbook of Physiology (sect.2): The Cardiovascular System: The Heart, vol. 1. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1979.)



● **Figura 17-33.** Comparação do fluxo sanguíneo coronário fásico nas artérias coronárias esquerda e direita. A compressão extravascular é tão grande, durante o início da sístole ventricular, que o fluxo sanguíneo nas artérias coronárias maiores que suprem o ventrículo esquerdo é invertido. O influxo coronário esquerdo máximo ocorre no início da diástole, quando os ventrículos relaxam e a compressão extravascular dos vasos coronários fica virtualmente ausente. Após a inversão inicial, no começo da sístole, o fluxo sanguíneo coronário esquerdo segue a pressão aórtica até o começo da diástole, quando aumenta de modo abrupto e então declina lentamente, enquanto a pressão aórtica cai durante o restante da diástole.

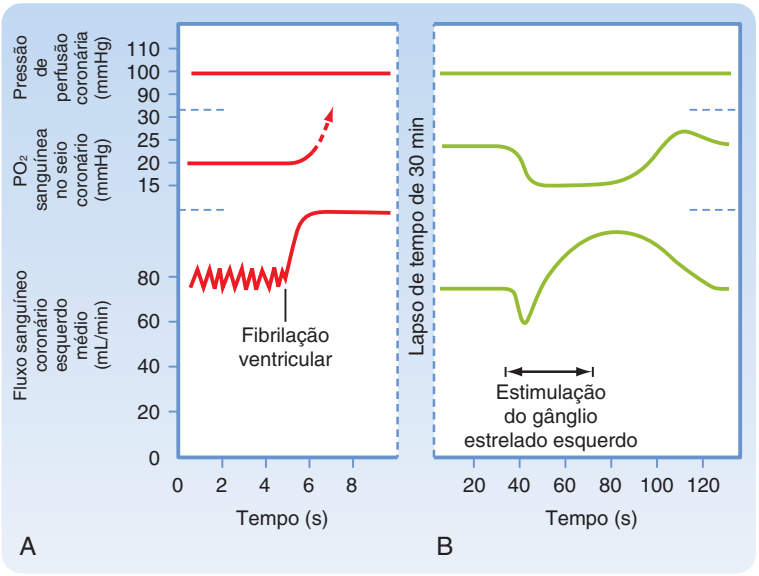
coração é parado em diástole de modo abrupto ou com a indução de fibrilação ventricular. A Figura 17-34, *A*, ilustra o fluxo coronário esquerdo médio quando o vaso é perfundido com sangue sob pressão constante de um reservatório. Quando a fibrilação ventricular foi induzida eletricamente ocorreu aumento imediato e substancial no fluxo sanguíneo. O aumento subsequente na resistência coronária durante período de muitos minutos reduziu o fluxo sanguíneo miocárdico abaixo do nível mantido antes da indução da fibrilação ventricular (Fig. 17-34, *B*, logo antes da estimulação do gânglio estrelado).

Quando a pressão diastólica, nas artérias coronárias, é anormalmente baixa (como na hipotensão severa, na oclusão parcial arterial coronária ou na estenose aórtica severa), a proporção do fluxo sanguíneo entre o endocárdio e o epicárdio cai abaixo do valor 1. Essa proporção indica que o fluxo sanguíneo para as regiões do endocárdio é mais severamente diminuído do que para as regiões epicárdicas do ventrículo. Ocorre, também, aumento do gradiente de concentração de ácido lático e de adenosina miocárdicos do epicárdio para o endocárdio. Por essa razão, os danos miocárdicos observados na doença aterosclerótica cardíaca (p. ex., após a oclusão coronária) são maiores na parede interna do ventrículo esquerdo.

A taquicardia e a bradicardia têm duplo efeito sobre o fluxo sanguíneo coronário. A variação da frequência cardíaca altera principalmente a diástole. Na taquicardia, a proporção de tempo gasto na sístole e, consequentemente, o período de influxo restrito aumentam. Entretanto, esse efeito mecânico é sobrepujado pela dilatação dos vasos de resistência coronários associados ao aumento da atividade metabólica do coração, que bate mais rapidamente. Na bradicardia ocorre o oposto; o fluxo coronário é menos restrito (mais tempo na diástole), mas isso também ocorre com as necessidades metabólicas (O_2) do miocárdio.

Fatores Neurais e Neuroumorais

A estimulação dos nervos simpáticos cardíacos aumenta acentuadamente o fluxo sanguíneo coronário. Entretanto, esse aumento do fluxo é associado ao aumento da frequência cardíaca e à sístole mais forte. A contração e a taquicardia mais intensas tendem a restringir o fluxo sanguíneo coronário. O aumento da atividade metabólica miocárdica, entretanto, tende a dilatar os vasos de resistência coronários. O aumento do fluxo sanguíneo coronário provocado pela estimulação dos nervos simpáticos cardíacos reflete a soma desses fatores. Em corações perfundidos, nos quais o efeito mecânico da compressão extravascular é eliminado por parada cardíaca ou pela fibrilação ventricular, é notada vasoconstrição coronária inicial. Após esse efeito inicial o efeito metabólico provoca vasodilatação (Fig. 17-34, *B*).

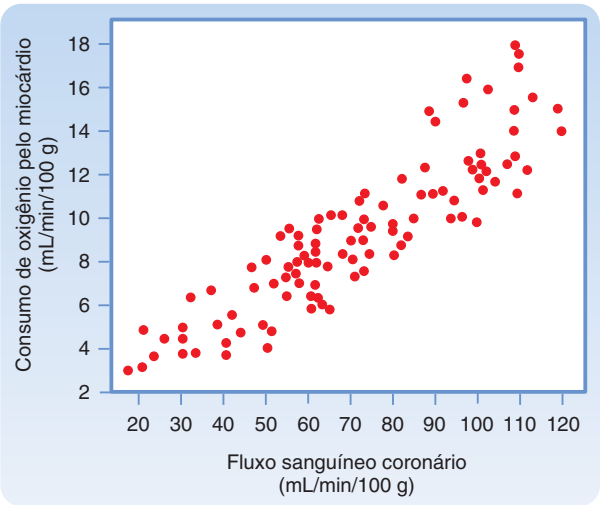


● **Figura 17-34.** **A,** Desmascarando o efeito restritivo da sístole ventricular sobre o fluxo sanguíneo coronário médio pela indução de fibrilação ventricular durante a perfusão, na artéria coronária esquerda sob pressão constante. Com o início da fibrilação ventricular o fluxo sanguíneo coronário aumenta abruptamente porque a compressão extravascular é removida. O fluxo, então, retorna de modo gradual e frequentemente cai abaixo do nível de pré-fibrilação. Esse aumento da resistência coronária, que ocorre apesar da remoção da compressão extravascular, demonstra a capacidade do coração em ajustar seu fluxo sanguíneo para atender a seus requisitos de energia. **B,** Efeito da estimulação dos nervos simpáticos cardíacos sobre o fluxo sanguíneo coronário e a tensão de O_2 no seio coronário em coração em fibrilação durante a perfusão da artéria coronária esquerda sob pressão constante. (Berne, RM: Observações não publicadas.)

Além do mais, quando o bloqueio do receptor β-adrenérgico elimina os efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos a ativação dos nervos simpáticos cardíacos aumenta a resistência coronária. Essas observações indicam que a ação primária das fibras nervosas simpáticas nos vasos de resistência coronária é a vasoconstrição.

Os receptores α-adrenérgicos (constritores) e receptores β-adrenérgicos (dilatadores) estão presentes nos vasos coronários. Os vasos de resistência coronária também participam dos reflexos barorreceptores e quimiorreceptores, e o tônus constritor simpático das arteríolas coronárias pode ser modulado por tais reflexos. Contudo, a resistência coronária está, de modo predominante, sob controle local não-neural.

A estimulação do nervo vago dilata ligeiramente os vasos de resistência coronária, e a ativação dos quimiorreceptores carotídeos e aórticos pode diminuir com pouca intensidade a resistência coronariana via nervo vago para o coração. A insuficiência da estimulação vagal forte para aumentar o fluxo sanguíneo coronário não é devida à falta de receptores muscarínicos nos vasos de resistência coronária, visto que a administração intracoronariana da acetilcolina provoca vasodilatação acentuada.



● **Figura 17-35.** Relação entre o consumo de O_2 pelo miocárdio e o fluxo sanguíneo durante diversas intervenções que aumentam ou diminuem a intensidade metabólica do miocárdio. (De Berne, RM, Rubio, R: Coronary circulation. In Handbook of Physiology (sect 2): The cardiovascular system: The heart, vol. 1. Bethesda, MD, American Physiological Society, 1979.)

Efeitos Metabólicos

Característica surpreendente da circulação coronária é a íntima relação entre o nível de atividade metabólica miocárdica e a intensidade do fluxo sanguíneo coronário (Fig. 17-35). Essa relação também é encontrada no coração desnervado e no isolado totalmente, mesmo quando com batimentos normais ou fibrilando. Os ventrículos em fibrilação podem fibrilar por muitas horas quando as artérias coronárias são perfundidas com sangue arterial vindo de reservas externas. Como já notado, o coração em fibrilação usa menos O_2 do que o coração bombeando, e o fluxo sanguíneo para o miocárdio fica reduzido proporcionalmente.

Os mecanismos que ligam a intensidade metabólica cardíaca e o fluxo sanguíneo coronariano permanecem sem definição. Entretanto, parece que a diminuição da proporção entre o suprimento de O_2 e sua demanda libera substâncias vasodilatadoras pelas células do miocárdio no fluido intersticial, onde relaxam os vasos de resistência coronária. As diminuições do conteúdo de O_2 no sangue arterial ou no fluxo sanguíneo coronário e os aumentos na intensidade metabólica reduzem o O_2 à proporção suprimento-demanda de O_2 (Fig. 17-36). Como consequência, substâncias vasodilatadoras são liberadas. Essas substâncias dilatam as arteríolas e, assim, ajustam o suprimento de O_2 com a demanda por O_2. A diminuição da demanda de O_2 diminui a liberação de vasodilatadores e permite maior expressão do tônus basal.

Inúmeros metabólitos medeiam a vasodilatação que acompanha o maior trabalho cardíaco. O acúmulo de metabólitos vasoativos pode, também, explicar o au-

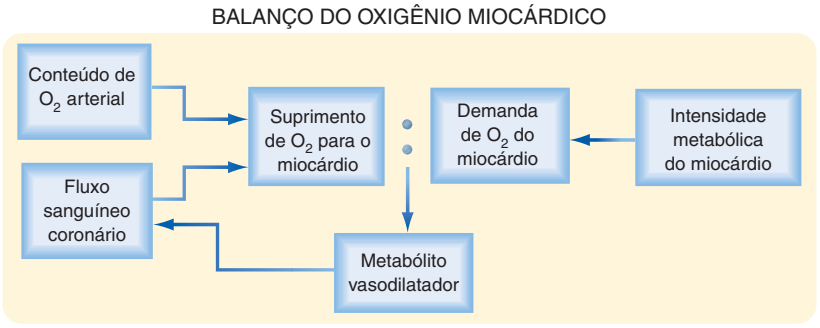
mento do fluxo sanguíneo resultante de breve período de isquemia (*i. e.,* **hiperemia reativa —** ver Capítulo 18). A duração do fluxo coronário aumentado, após liberação do vaso brevemente ocluído, é, dentro de certos limites, proporcional à duração do período de oclusão. Entre os fatores implicados na hiperemia reativa estão os canais de K^+-ATP sensíveis ao (K_{ATP}), NO, CO_2, H^+, K^+, hipóxia e adenosina.

Desses agentes, os fatores-chave parecem ser a adenosina, o NO e a abertura dos canais de K_{ATP}. A contribuição de cada um desses agentes e sua interação, sob condições basais e durante a atividade miocárdica aumentada, são complexas. A redução do metabolismo oxidativo no músculo liso vascular reduz a síntese de ATP, que, por sua vez, abre os canais de K_{ATP} e causa hiperpolarização. Essa variação no potencial reduz a entrada de Ca^{++} e relaxa o músculo liso vascular coronário, aumentando o fluxo. A redução do ATP também abre os canais K_{ATP}, no músculo cardíaco, e gera corrente de efluxo que reduz a duração do potencial de ação e limita a entrada de Ca^{++} durante a fase 2 do potencial de ação. Essa ação pode atuar como protetora durante os períodos de descompasso entre o fornecimento e a demanda de O_2. Adicionalmente, a liberação de vasodilatadores como NO e adenosina dilata as arteríolas e, assim, ajusta o fornecimento de O_2 à demanda de O_2. Em baixas concentrações, a adenosina parece ativar os canais de K_{ATP} endoteliais e melhora a liberação de NO. Inversamente, em concentrações mais altas a adenosina atua diretamente sobre o músculo liso vascular pela ativação de canais de K_{ATP}. A demanda diminuída de O_2 sustentaria o nível de ATP, bem como a redução da quantidade de substâncias vasodilatadoras liberadas, permitindo maior expressão do tônus basal. Se a produção de todos os três agentes é inibida, o fluxo sanguíneo coronário é reduzido tanto no repouso como durante o exercício. Além do mais, a disfunção contrátil e os sinais da isquemia do miocárdio passam a ser evidentes.

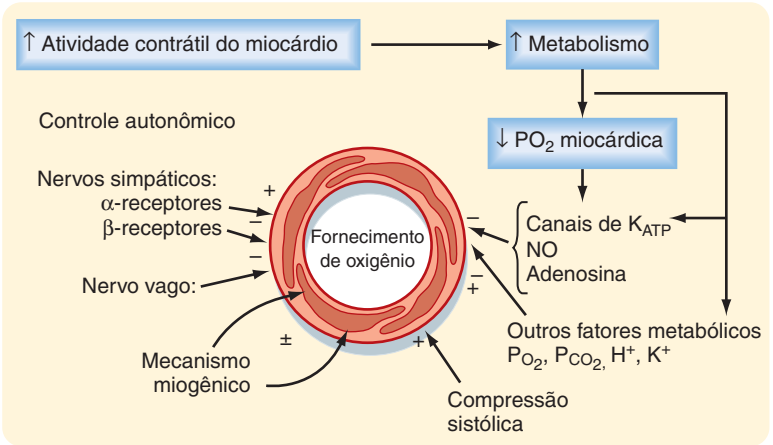
De acordo com a hipótese da adenosina, a redução da tensão de O_2 miocárdica produzida pelo fluxo sanguíneo coronário inadequado, hipoxemia ou atividade metabólica aumentada do coração leva à liberação de adenosina do miocárdio. A adenosina entra no espaço do fluido intersticial para atingir os vasos de resistência coronários e induzir vasodilatação, ativando os receptores de adenosina. Entretanto, não pode ser responsável pelo fluxo sanguíneo aumentado durante o aumento prolongado da atividade cardíaca metabólica, porque a liberação de adenosina pelo músculo cardíaco é transitória. Existe pouca evidência de que CO_2, H^+ ou O_2 desempenhem papel significativo direto na regulação do fluxo sanguíneo coronário. Fatores que alteram a resistência são ilustrados na Figura 17-37.

Efeitos do Fluxo Sanguíneo Coronariano Diminuído

A maior parte do fluxo sanguíneo arterial coronário é extraída durante uma passagem pelos capilares miocárdicos. Assim, o fornecimento de O_2 para as células do miocárdio é limitado pelo fluxo; qualquer redução substancial do fluxo sanguíneo coronário reduzirá a liberação de O_2 para o miocárdio, porque a extração de O_2 é quase máxima, mesmo quando o fluxo sanguíneo é normal.



● **Figura 17-36.** Balanço deficiente na taxa de suprimento de O_2–demanda de O_2 altera o fluxo sanguíneo coronário pela intensidade da liberação de metabólito vasodilatador pelos cardiomiócitos. A diminuição da taxa promove aumento na liberação vasodilatadora, enquanto o aumento da taxa tem um efeito oposto.



● **Figura 17-37.** Representação esquemática dos fatores que aumentam (+) ou diminuem (–) a resistência vascular coronária. A pressão intravascular (pressão sanguínea arterial) estira a parede do vaso.

A redução do fluxo sanguíneo coronariano que não seja muito prolongada e nem muito severa para induzir a necrose miocárdica ainda pode causar disfunção substancial (embora temporária) do coração. Um período relativamente breve de isquemia severa, seguida por reperfusão, pode resultar em disfunção mecânica pronunciada (atordoamento miocárdico). Entretanto, o coração eventualmente se recupera de modo completo da disfunção. Fisiopatologicamente, a base do atordoamento miocárdico parece ser resultante da sobrecarga intracelular de Ca^{++}, iniciada durante o período de isquemia, combinada com a geração de OH^- e radicais livres superóxido no início do período de reperfusão. Essas mudanças comprometem a responsividade dos miofilamentos ao Ca^{++}.

Circulação Coronariana Colateral e Vasodilatadores

No coração humano normal não existe virtualmente qualquer canal intercoronariano funcional. A oclusão abrupta de uma artéria coronária, ou de um de seus ramos, leva à necrose isquêmica e à fibrose eventual das áreas do miocárdio supridas pelo vaso ocluído. Entretanto, se a artéria coronária se estreita lenta e progressivamente, em período de dias ou semanas, vasos colaterais se desenvolvem e podem fornecer sangue suficiente para o miocárdio isquêmico, impedindo ou reduzindo a extensão da necrose. Os vasos colaterais podem se desenvolver entre os ramos das artérias ocluídas e não-ocluídas. Eles se originam de vasos pequenos preexistentes que passam por alterações proliferativas do endotélio e do músculo liso. Essas alterações podem ocorrer em resposta ao estresse da parede e aos agentes químicos, incluindo o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) liberado pelo tecido isquêmico.

NA CLÍNICA

O atordoamento miocárdico pode ser evidente em pacientes que tiveram oclusão aguda de artéria coronária. Se o paciente for tratado suficientemente cedo por cirurgia de desvio coronário ou por angioplastia de balão, e se o fluxo sanguíneo adequado é restaurado para a região isquêmica, as células do miocárdio dessa região podem se recuperar completamente. Entretanto, por muitos dias ou mesmo semanas a contratilidade do miocárdio, na região afetada, pode ser acentuadamente subnormal.

Reduções prolongadas do fluxo sanguíneo coronariano (isquemia miocárdica) podem comprometer crítica e permanentemente, o comportamento mecânico e elétrico do coração. O fluxo sanguíneo coronário diminuído, como consequência da doença de artéria coronária (geralmente aterosclerose coronária) é uma das causas mais comuns de doença cardíaca séria. A isquemia pode ser global (afeta todo o ventrículo) ou regional (afeta alguma fração do ventrículo). O comprometimento da contração mecânica do miocárdio afetado é produzido não apenas pela liberação diminuída de O_2 e de substratos metabólicos, mas também pelo acúmulo de substâncias potencialmente prejudiciais (p. ex., K^+, ácido lático, H^+) nos tecidos cardíacos. Se a redução do fluxo coronário para qualquer região do coração for suficientemente severa e prolongada ocorrerá necrose das células cardíacas afetadas.

A expressão **hibernação miocárdica** é usada para descrever o fenômeno no qual o metabolismo celular é regulado para baixo, em células cuja função é prejudicada pela liberação inadequada de O_2 e de nutrientes. A hibernação miocárdica ocorre principalmente em pacientes com doença arterial coronária, como o atordoamento miocárdico. O fluxo sanguíneo coronariano, nesses pacientes, é diminuído persistente e significativamente, e a função mecânica do coração é prejudicada. Se o fluxo sanguíneo coronariano for restaurado até o normal pela cirurgia de desvio ou angioplastia, a função mecânica retorna ao normal.

CIRCULAÇÃO CUTÂNEA

Os requisitos de O_2 e de nutrientes da pele são relativamente pequenos. Diferentemente de outros tecidos corporais, o fornecimento de O_2 e de nutrientes não é o fator principal na regulação do fluxo sanguíneo cutâneo. A função primária da circulação cutânea é manter a temperatura corporal constante. Assim, a pele passa por grandes flutuações do fluxo sanguíneo, dependendo do fato de o corpo precisar perder ou conservar calor. As variações no ambiente e na temperatura corporal interna ativam mecanismos responsáveis pelas alterações do fluxo sanguíneo da pele.

REGULAÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO PELA PELE

Fatores Neurais

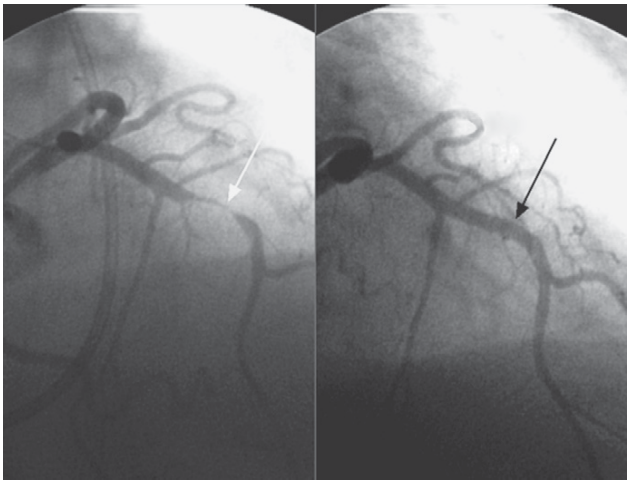
A pele contém essencialmente dois tipos de vasos de resistência: as arteríolas e as **anastomoses arteriovenosas.** As anastomoses AV desviam o sangue das arteríolas para as vênulas e plexos venosos; assim, elas passam ao largo do leito capilar. Essas anastomoses são encontradas nas pontas dos dedos, nas palmas das mãos, nos dedos dos pés, nas solas dos pés, nas orelhas, no nariz e nos lábios. As anastomoses AV diferem morfologicamente das arteríolas; as anastomoses são curtas, retas ou com vasos longos enrolados, com aproximadamente 20 a 40 μm de diâmetro luminal, e têm parede muscular espessa, ricamente suprida por fibras nervosas (Fig. 17-39). Esses vasos estão quase exclusivamente sob controle simpático neural, e eles se dilatam maximalmente quando seu suprimento nervoso é interrompido. Inversamente, a estimulação reflexa das fibras simpáticas para esses vasos pode contrair ou obliterar o lúmen vascular. Embora as anastomoses AV não exibam o tônus basal elas são muito sensíveis aos agentes vasoconstritores, como epinefrina e norepinefrina. Além disso, as anastomoses AV não estão sob controle metabólico e não apresentam hiperemia reativa ou autorregulação do fluxo sanguíneo. Assim, a regulação do fluxo sanguíneo por esses canais anastomosados é governada principalmente pelo sistema nervoso, em resposta à ativação reflexa pelos receptores de temperatura ou pelos centros mais superiores do sistema nervoso central.

NA CLÍNICA

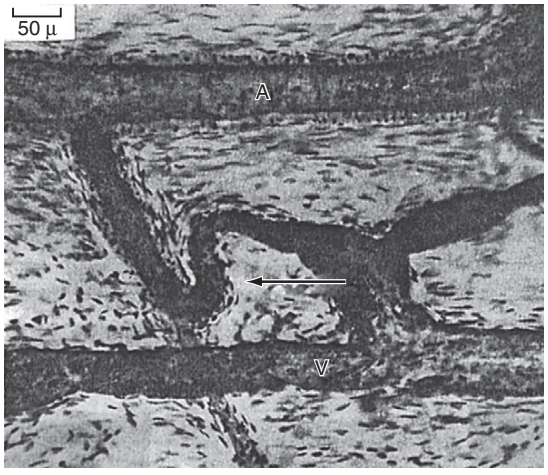
Numerosas tentativas cirúrgicas têm sido feitas para melhorar o desenvolvimento de vasos colaterais coronarianos. Entretanto, as técnicas usadas não aumentam a circulação colateral além daquela produzida apenas pelo estreitamento da artéria coronária sozinha. Quando oclusões discretas ou estreitamentos severos ocorrem nas artérias coronárias, como na aterosclerose coronária, as lesões podem ser desviadas com enxerto de artéria ou veia. Frequentemente o segmento estreitado pode ser dilatado pela inserção de cateter com balão no vaso doente via artéria periférica, e, então, insuflando-se esse balão. A distensão do vaso pela insuflação do balão (angioplastia) pode produzir dilatação duradoura de artéria coronária estreitada (Fig. 17-38), particularmente quando o *stent* contendo fármaco (os fármacos impedem a estenose) é inserido durante a angioplastia.

Muitos fármacos estão disponíveis para uso em pacientes com doença arterial coronária para aliviar a angina *pectoris*, a dor no peito associada à isquemia miocárdica. Esses compostos incluem nitratos/nitritos orgânicos, antagonistas do canal de Ca^{++}, antagonistas dos adrenoceptores β. Os nitratos e nitritos orgânicos são metabolizados ao NO. O NO dilata as grandes veias, para reduzir o retorno venoso (pré-carga), reduzindo o trabalho cardíaco (Capítulo 19) e a necessidade de O_2 do miocárdio. Além disso, o NO dilata as artérias coronárias para aumentar o fluxo sanguíneo colateral. É importante notar que os nitratos/nitritos orgânicos não interferem com a autorregulação coronária. Os antagonistas dos canais de cálcio também causam vasodilatação; nenhum deles dilata seletivamente os vasos coronários. Os antagonistas dos adrenoceptores β reduzem a frequência cardíaca para aumentar indiretamente o fluxo coronariano e se opor à taquicardia reflexa vista com os nitratos/nitritos orgânicos.

Em pacientes com estreitamento acentuado de artéria coronária a administração de dipiridamol, um vasodilatador, pode dilatar completamente os ramos dos vasos normais paralelos ao segmento estreitado e, portanto, reduzir a pressão na origem do vaso parcialmente ocluído. A pressão reduzida do vaso estreitado comprometerá ainda mais o fluxo sanguíneo para o miocárdio isquêmico. Esse fenômeno é conhecido como roubo coronariano e ocorre devido ao dipiridamol, que atua bloqueando a captação celular e o metabolismo da adenosina endógena. O dipiridamol interfere com a autorregulação coronária.



● **Figura 17-38. A,** Angiograma (corante radiopaco intracoronário) de pessoa com estreitamento acentuado do ramo descendente anterior esquerdo da artéria coronária esquerda (seta branca). **B,** O mesmo segmento da artéria coronária após angioplastia e inserção de *stent* contendo fármaco. (Cortesia do Dr. Michael Azrin.)



● **Figura 17-39.** Anastomoses AV na orelha injetada com azul de Berlin. A, artéria; V, veia; a seta aponta para uma anastomose AV. As paredes da anastomose AV, nas pontas dos dedos, são mais espessas e mais celulares. (De Pritchard MML, Daniel PM: J. Anat. 90:309, 1956.)

A maioria dos vasos de resistência, na pele, tem algum tônus basal, estando sob o duplo controle pelo sistema nervoso simpático e por fatores regulatórios locais. Todavia, o controle neural predomina. A estimulação das fibras nervosas simpáticas induz à vasoconstrição, e a secção dos nervos simpáticos produz vasodilatação. Após desnervação crônica dos vasos sanguíneos cutâneos o grau de tônus existente antes da desnervação é gradualmente recuperado, após um período de diversas semanas. Essa restauração do tônus é acompanhada por melhora do tônus basal. A desnervação dos vasos da pele resulta em sensibilidade aumentada às catecolaminas na circulação **(hipersensibilidade de desnervação).**

Fibras nervosas vasodilatadoras parassimpáticas não inervam os vasos sanguíneos cutâneos. Entretanto, a estimulação das glândulas sudoríparas inervadas por fibras colinérgicas simpáticas dilata os vasos de resistência da pele. O suor contém uma enzima que quebra uma proteína (calidina) no fluido tecidual para produzir a bradicinina, polipeptídeo com potentes propriedades

NA CLÍNICA

Os dedos das mãos e dos pés de alguns indivíduos são muito sensíveis ao frio. Com exposição ao frio as arteríolas para os dedos das mãos e dos pés se contraem. A isquemia consequente resulta em palidez localizada da pele, associada com formigamento, dormência e dor. A palidez é seguida por cianose (cor azul-escuro da pele) e, mais tarde, por vermelhidão à medida que o espasmo arterial cede. A causa dessa condição, chamada de doença de Raynaud, é desconhecida.

vasodilatadoras. A bradicinina, formada localmente, dilata as arteríolas e aumenta o fluxo sanguíneo pela pele.

Certos vasos sanguíneos da pele, particularmente aqueles na cabeça, no pescoço, nos ombros e na parte superior do tórax, são regulados por centros superiores do cérebro. O rubor, em resposta ao embaraço ou raiva, e a palidez em resposta ao medo ou ansiedade são exemplos de inibição ou estimulação cerebral, respectivamente, das fibras nervosas simpáticas para as regiões cutâneas afetadas.

Em contraste com as anastomoses AV, na pele, os vasos de resistência apresentam autorregulação do fluxo sanguíneo e hiperemia reativa. Se o influxo arterial para um membro é interrompido pela breve insuflação do manguito da pressão sanguínea a pele fica vermelho-brilhante abaixo do ponto da oclusão vascular quando o manguito é subsequentemente desinsuflado. O aumento do fluxo sanguíneo cutâneo (hiperemia reativa) também é manifestado pela distensão das veias superficiais da extremidade afetada.

O Papel da Temperatura na Regulação do Fluxo Sanguíneo pela Pele

A função primária da pele é a de manter o ambiente interno constante e proteger o corpo de variações adversas. A temperatura ambiente é uma das variáveis externas mais importantes com as quais o corpo deve lidar. A exposição ao frio promove vasoconstrição generalizada, produzida especialmente nas mãos e nos pés. Essa resposta é comandada e mediada pelo sistema nervoso. A interrupção da circulação para a mão por pressão súbita, mais a imersão da mão em água fria produz vasoconstrição na pele e em outras extremidades expostas à temperatura ambiente. Quando a circulação para a mão resfriada não é ocluída a vasoconstrição generalizada reflexa é causada, em parte, pelo sangue resfriado que retorna à circulação geral. Esse sangue que retorna estimula o centro regulador da temperatura, no hipotálamo anterior, que também responde à aplicação direta do frio para provocar a vasoconstrição cutânea.

Os vasos da pele da mão resfriada também respondem diretamente ao frio. O resfriamento moderado ou a breve exposição a frio severo (0°C a 15°C) contrai os vasos de resistência e capacitância, incluindo as anastomoses AV. A exposição prolongada ao frio severo provoca resposta vasodilatadora secundária. Vasoconstrição imediata e dor severa são provocadas pela imersão da mão em água fria. Entretanto, essa resposta é logo seguida por dilatação dos vasos da pele, com vermelhidão da parte imersa e alívio da dor. Com a imersão continuada da mão ocorrem períodos alternados de constrição e vasodilatação, mas a temperatura da pele raramente cai tanto quanto a resposta à vasoconstrição inicial. O frio severo prolongado sem dúvida danifica o tecido. As faces rosadas das pessoas expostas ao ambiente frio são exemplos de vasodilatação por frio. Entretanto, o fluxo sanguíneo na pele e na face pode estar muito reduzido, apesar da aparência de rubor. A cor vermelha do fluxo sanguíneo lento é causada principalmente pela redução da captação de O_2, pela pele fria e pelo deslocamento induzido pelo frio da curva de dissociação da oxiemoglobina para a esquerda (Capítulo 23).

A aplicação direta do calor na pele não apenas dilata os vasos de resistência e capacitância locais e as anastomoses AV, mas também dilata reflexamente os vasos sanguíneos em outras partes do corpo. O efeito local é independente da inervação vascular, enquanto a vasodilatação reflexa é uma resposta combinada à estimulação do hipotálamo anterior pelo retorno do sangue aquecido e à estimulação de receptores cutâneos de calor nas regiões aquecidas da pele.

A proximidade das maiores artérias e veias permite a troca de calor por contracorrente entre elas. O sangue frio que flui pelas veias vindo da mão esfriada em direção ao coração retira o calor nas artérias adjacentes; isso aquece o sangue venoso e resfria o sangue arterial. A troca de calor ocorre na direção oposta, quando a extremidade é exposta ao calor. Assim, a conservação de calor é aumentada durante a exposição das extremidades ao ambiente frio, e a conservação de calor é minimizada durante a exposição das extremidades a ambientes quentes.

Cor da Pele: Relação com o Volume de Sangue na Pele, na Oxiemoglobina e no Fluxo Sanguíneo

A cor da pele é determinada primariamente pelo conteúdo de pigmentos. Entretanto, o grau de palidez ou enrubescimento é em grande parte função da quantidade de sangue na pele, exceto quando a pele é muito escura. Com pouco sangue nos plexos venosos a pele parece pálida, enquanto com quantidades moderadas a grandes quantidades de sangue nos plexos venosos a pele apresenta cor. Essa cor pode ser vermelha, azul ou alguma variação entre elas, dependendo do grau de oxigenação do sangue. A combinação de vasoconstrição e hemoglobina reduzida pode conferir cor acinzentada à pele. A combinação de engurgitamento venoso e conteúdo reduzido da hemoglobina pode conferir cor púrpura escura.

A cor da pele dá pouca informação sobre a intensidade do fluxo sanguíneo cutâneo. O fluxo sanguíneo rápido pode ser acompanhado por palidez da pele quando as anastomoses AV estão abertas, e o fluxo sanguíneo lento pode ser associado à pele vermelha quando esta é exposta ao frio.

CIRCULAÇÃO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

A intensidade do fluxo sanguíneo pelo músculo esquelético varia diretamente com a atividade contrátil do tecido e o tipo de músculo. O fluxo sanguíneo e a densidade capilar no músculo vermelho (contração lenta, capacidade oxidativa alta) são maiores que no múscu-

lo branco (contração rápida, capacidade oxidativa baixa). No músculo em repouso as arteríolas pré-capilares contraem e relaxam intermitentemente. Assim, em dado momento a maior parte do leito capilar não é perfundida e o fluxo sanguíneo total pelo músculo esquelético quiescente é baixo (1,4 a 4,5 mL/min/100 g). Durante exercício, os vasos de resistência relaxam e o fluxo sanguíneo muscular pode aumentar até 15 a 20 vezes do nível de repouso, dependendo da intensidade do exercício.

Regulação do Fluxo Sanguíneo no Músculo Esquelético

Fatores neurais e locais regulam a circulação muscular. Os fatores físicos, como a pressão arterial, a pressão tecidual e a viscosidade sanguínea, influenciam o fluxo sanguíneo no músculo. Entretanto, outro fator físico, o efeito compressivo do músculo esquelético ativo, afeta o fluxo sanguíneo nos vasos. Com contrações intermitentes o influxo é restrito e, como descrito antes, o fluxo venoso é aumentado. As válvulas venosas impedem o fluxo retrógrado do sangue entre as contrações e, assim, auxiliam a propulsão de volta para o coração. Com contrações sustentadas fortes, como ocorre durante o exercício, o leito vascular pode ser comprimido até o ponto onde o fluxo sanguíneo cessa de fato temporariamente.

Fatores Neurais

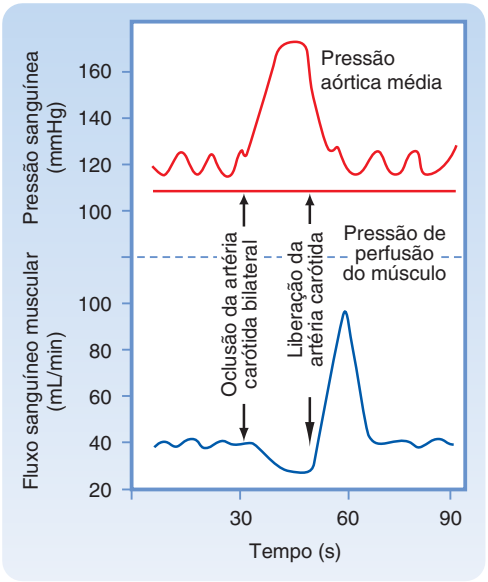
Os vasos de resistência do músculo apresentam alto grau de tônus basal; eles podem, também, apresentar tônus em resposta à atividade contínua de baixa frequência nas fibras nervosas vasoconstritoras simpáticas. A frequência basal de descarga das fibras vasoconstritoras simpáticas é de cerca de 1 a 2 por segundo, e a vasoconstrição máxima ocorre na frequência de aproximadamente 10 por segundo.

A vasoconstrição provocada pela atividade dos nervos simpáticos é causada pela liberação local de norepinefrina. A norepinefrina injetada intra-arterialmente promove apenas a vasoconstrição (receptor α-adrenérgico). Por outro lado, doses baixas de epinefrina produzem vasodilatação (receptor β-adrenérgico), enquanto altas doses causam vasoconstrição.

Os reflexos barorreceptores influenciam muito a atividade tônica dos nervos simpáticos. O aumento da pressão no seio carotídeo dilata o leito vascular do músculo, considerando que a diminuição da pressão no seio carotídeo provoca vasoconstrição (Fig. 17-40). Quando o tônus vasoconstritor simpático é alto a diminuição do fluxo sanguíneo, provocada por oclusão da artéria carótida comum, é pequena, mas o aumento no fluxo após a liberação da oclusão é grande. A vasodilatação produzida pela estimulação dos barorreceptores é causada pela inibição da atividade vasoconstritora simpática.

Os vasos de resistência no músculo esquelético contribuem significativamente para manter a pressão arterial, porque o músculo esquelético constitui grande fração da massa corporal e, assim, a vasculatura muscular forma o maior leito vascular. A participação dos vasos musculares esqueléticos nos reflexos vasculares é importante para a manutenção da pressão arterial normal.

Uma comparação dos efeitos simpáticos neurais sobre os vasos sanguíneos do músculo e da pele é apresentada na Figura 17-41. Note que quanto mais baixo o tônus basal dos vasos da pele, maior sua resposta constritora. Note, também, a ausência de vasodilatação cutânea ativa.



● **Figura 17-40.** Evidência da participação do leito vascular do músculo na vasoconstrição e na vasodilatação mediadas pelos barorreceptores do seio carotídeo, após a oclusão da artéria carótida comum e liberação. Nessa preparação os nervos ciático e femoral constituem a única conexão direta entre a massa muscular da perna e o restante do cão. O músculo foi perfundido com sangue sob pressão constante, completamente independente da pressão arterial do animal. (Redesenhado de Jones RD, Berne RM: Am. J. Physiol. 204:461, 1963.)

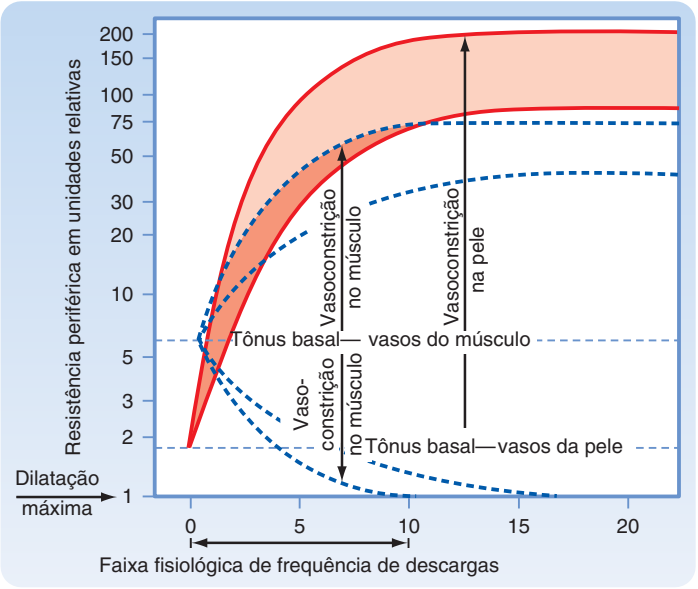
Fatores Locais

No músculo esquelético ativo o fluxo sanguíneo é regulado por fatores metabólicos. No músculo em repouso os fatores neurais predominam, e eles sobrepõem o tônus neurogênico sobre o tônus basal (Fig. 17-41). A secção dos nervos simpáticos para os músculos abole o componente neural do tônus vascular, e ele deixa de mascarar o tônus basal intrínseco dos vasos sanguíneos. Os mecanismos neurais e locais que regulam o fluxo sanguíneo se opõem um ao outro, e durante a contração muscular o mecanismo vasodilatador local predomina. Entretanto, durante o exercício a forte estimulação dos nervos simpáticos atenua levemente a vasodilatação induzida pelos metabólitos liberados no local.

CIRCULAÇÃO CEREBRAL

O sangue chega ao encéfalo pelas artérias carótidas internas e vertebrais. As artérias vertebrais se juntam e formam a artéria basilar que, em conjunção com os ramos das artérias carótidas internas, forma o círculo de Willis.

A característica única da circulação cerebral é que se faz dentro de uma estrutura rígida. Como o conteúdo intracraniano é incompressível, qualquer aumento do influxo arterial deve estar associado a aumento comparável do fluxo venoso. O volume de sangue e do fluido extravascular pode variar consideravelmente na maioria dos tecidos. Contudo, no cérebro o volume de san-



● **Figura 17-41.** Tônus basal e faixa de respostas da resistência dos vasos no músculo (*linhas pontilhadas*) e pele (*área sombreada*) para estimulação e secção dos nervos simpáticos. A resistência periférica é grafada em escala logarítmica. (Redesenhado de Celander O, Folkow B: Acta Physiol Scand. 29:241, 1953.)

gue e do fluido extravascular é relativamente constante; uma alteração em um desses volumes de fluidos deve ser acompanhada por variação recíproca no outro. Diferentemente da maioria dos outros órgãos, a intensidade do fluxo sanguíneo cerebral total é mantida dentro de uma faixa estreita; nos humanos ela em média é de 55 mL/min/100 g de cérebro.

Regulação do Fluxo Sanguíneo Cerebral

De todos os tecidos corporais o cérebro é o menos tolerante à isquemia. A interrupção do fluxo sanguíneo cerebral por até 5 segundos leva à perda da consciência, e uma isquemia que dure apenas alguns minutos resulta em dano tecidual irreversível. Os mecanismos regulatórios locais e os reflexos que se originam no cérebro mantêm a circulação cerebral em nível relativamente constante.

Fatores Neurais

Os vasos cerebrais são inervados por fibras nervosas simpáticas cervicais que acompanham as artérias carótidas internas e cerebrais na cavidade craniana. A importância da regulação neural da circulação cerebral é controversa. O controle simpático dos vasos cerebrais parece ser mais fraco que em outros leitos vasculares, e o estado contrátil do músculo liso cérebro-vascular parece depender principalmente de fatores metabólicos locais.

Fatores Locais

Em geral, o fluxo sanguíneo cerebral total é relativamente constante. Entretanto, o fluxo sanguíneo regional no cérebro é associado à atividade neural regional. Por exemplo, o movimento de uma mão resulta em fluxo sanguíneo aumentado apenas na área da mão do córtex sensoriomotor contralateral e premotor. Além disso, conversar, ler e outros estímulos para o córtex cerebral são associados com o fluxo sanguíneo aumentado nas regiões apropriadas do córtex contralateral (Fig. 17-42). A captação de glicose também corresponde à atividade neuronal cortical regional. Assim, quando a retina é estimulada pela luz a captação de glicose é aumentada no córtex visual.

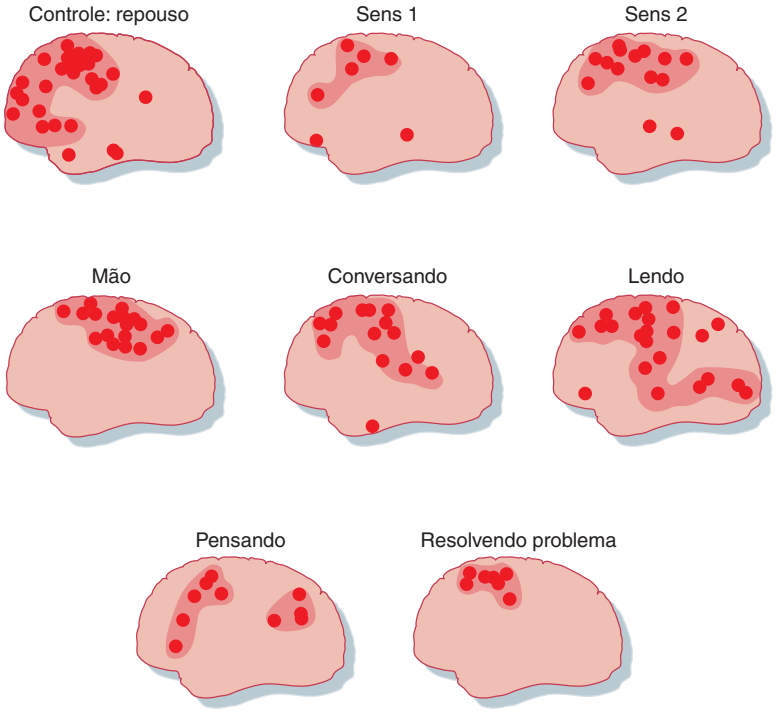
NA CLÍNICA

A pressão intracraniana elevada, como a causada pelo tumor cerebral, resulta em aumento da pressão sanguínea sistêmica. Essa resposta, chamada fenômeno de Cushing, aparentemente é devida à estimulação isquêmica das regiões vasomotoras do bulbo. O fenômeno de Cushing ajuda a manter o fluxo sanguíneo cerebral em condições tais como a expansão de tumores cranianos.

Os vasos cerebrais são muito sensíveis à tensão de CO_2. Aumentos da tensão de CO_2 no sangue arterial (P_{CO_2}) promovem vasodilatação cerebral acentuada; a inalação de 7% de CO_2 aumenta o fluxo sanguíneo cerebral em duas vezes. Inversamente, a diminuição da P_{CO_2}, como a causada por hiperventilação, diminui o fluxo sanguíneo cerebral. O CO_2 causa essas variações por alterar o pH perivascular (e, provavelmente, o pH do músculo liso vascular intracelular) que, por sua vez, altera a resistência arterial ao fluxo. Mostrou-se que com a variação independente da P_{CO_2} e a concentração de bicarbonato o diâmetro dos vasos piais (vasos da pia máter) e o fluxo sanguíneo eram inversamente relacionados ao pH, a despeito do nível da P_{CO_2}.

O CO_2 pode se difundir para o músculo liso vascular do tecido cerebral ou para o lúmen dos vasos, enquanto o H^+ no sangue é impedido de chegar ao músculo liso arteriolar pela barreira hematoencefálica. Assim, os vasos cerebrais se dilatam quando a $[H^+]$ no fluido cerebroespinhal é aumentada, mas esses vasos se dilatam apenas minimamente em resposta ao aumento da $[H^+]$ do sangue arterial.

A $[K^+]$ também afeta o fluxo sanguíneo cerebral. A hipóxia, a estimulação elétrica do encéfalo e as convulsões promovem aumentos rápidos do fluxo sanguíneo cerebral e da $[K^+]$ perivascular. Os aumentos na $[K^+]$ são similares, em grandeza, àqueles produzidos dilata-



● **Figura 17-42.** Efeitos de diferentes estímulos sobre o fluxo sanguíneo regional no córtex cerebral humano contralateral. Sens 1, baixa intensidade de estímulo elétrico na mão; Sens 2, alta intensidade de estímulo elétrico na mão (dor). (Redesenhado de Ingvar DH: Brain REs 107: 181, 1976.)

ção arteriolar na pia-máter quando K^+ é aplicado topicamente nesses vasos. Todavia, o aumento da [K^+] não é mantido durante todo o período de estimulação cerebral. Assim, apenas o aumento inicial do fluxo sanguíneo cerebral pode ser atribuído à liberação de K^+.

A adenosina afeta o fluxo sanguíneo cerebral. Os níveis de adenosina no cérebro aumentam em resposta à isquemia, hipoxemia, hipotensão, hipocapnia, estimulação elétrica do cérebro e às convulsões induzidas. A adenosina, aplicada topicamente, é dilatador potente das arteríolas da pia-máter. Qualquer intervenção que reduza o suprimento de O_2 para o cérebro ou aumente a necessidade de O_2 do cérebro resulta na formação rápida (dentro de 5 segundos) de adenosina no tecido cerebral. Diferentemente das mudanças do pH ou K^+, a concentração de adenosina no cérebro aumenta com o início da variação do suprimento de O_2 e permanece elevada durante o período de balanceamento prejudicado de O_2. A adenosina liberada no fluido cerebroespinhal durante uma isquemia cerebral é incorporada a nucleotídeos da adenosina no tecido cerebral. Esses fatores locais — pH, K^+ e adenosina — podem atuar em conjunto no ajuste do fluxo sanguíneo cerebral para a atividade metabólica do cérebro.

A circulação cerebral tem hiperemia reativa e autoregulação excelente quando a pressão sanguínea arterial fica entre 60 e 160 mmHg. A pressão arterial média abaixo de 60 mmHg causa fluxo sanguíneo cerebral reduzido e síncope, enquanto as pressões médias acima de 160 mmHg podem levar à permeabilidade aumentada da barreira hematoencefálica e, consequentemente, ao edema cerebral. A hipercapnia, ou qualquer outro vasodilatador potente, abole a autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral. Nenhum dos candidatos à regulação metabólica do fluxo sanguíneo contribui para esse fenômeno. Assim, a autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral é mediada, provavelmente, por um mecanismo miogênico, mas a prova experimental ainda falta.

CIRCULAÇÃO INTESTINAL

Anatomia

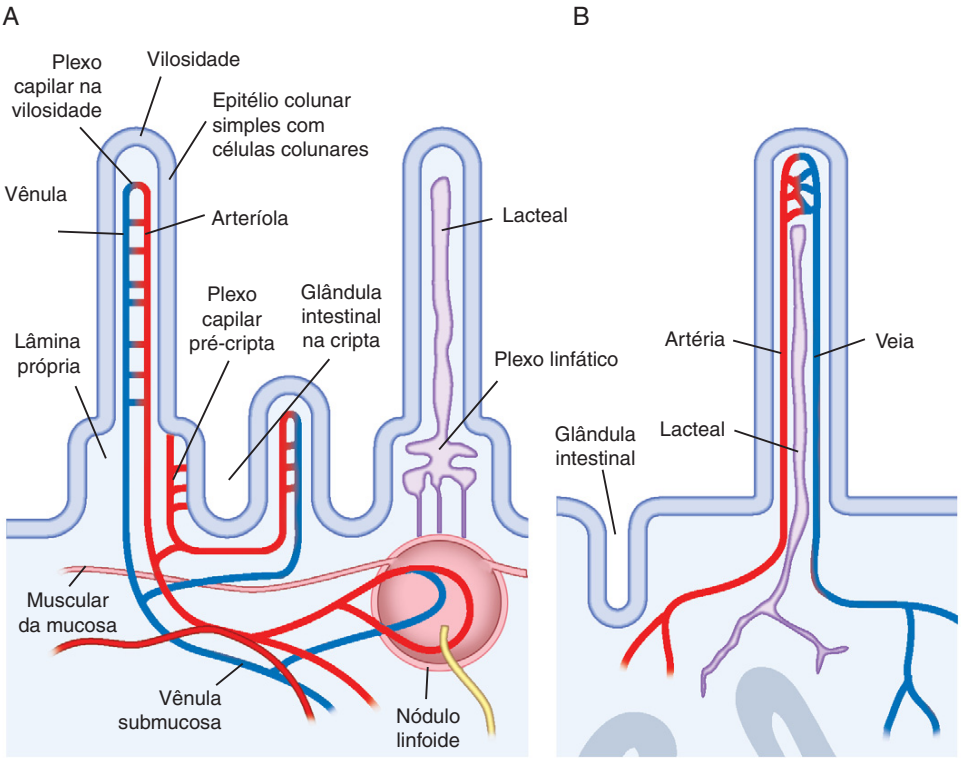
O trato gastrointestinal é suprido pelas artérias celíacas, a mesentérica superior e as mesentéricas inferiores. A artéria mesentérica superior leva mais de 10% do débito cardíaco. Artérias mesentéricas pequenas formam extensa rede vascular, na submucosa do trato gastrointestinal (Fig. 17-43). Os ramos arteriais penetram nas camadas de músculo liso longitudinal e circular e geram arteríolas de terceira e quarta ordens. Algumas arteríolas de terceira ordem, na submucosa, suprem as pontas das vilosidades.

A direção do fluxo sanguíneo nos capilares e vênulas de uma vilosidade é oposta à da arteríola principal (Fig. 17-43). Essa disposição é um sistema de troca por contracorrente. A troca efetiva por contracorrente também permite a difusão do O_2 das arteríolas para as vênulas. Nas baixas intensidades de fluxo sanguíneo, parte substancial do O_2 pode ser desviada das arteríolas para as vênulas, próximo à base das vilosidades. Isso reduz o suprimento de O_2 para as células da mucosa na ponta da vilosidade. Quando o fluxo sanguíneo intestinal é muito baixo o desvio de O_2 é tão grande que ocorre necrose extensa da vilosidade intestinal.

Regulação Neural

O controle neural da circulação mesentérica é quase exclusivamente simpático. A atividade aumentada do simpático, por meio dos receptores α adrenérgicos, contrai as arteríolas mesentéricas e os vasos de capacitância. Esses receptores são preponderantes na circulação mesentérica. Entretanto, os receptores β-adrenérgicos também estão presentes e, por isso, o agonista isoproterenol causa vasodilatação.

Em resposta ao comportamento agressivo ou à estimulação artificial da área de "defesa" hipotalâmica ocorre grande vasoconstrição no leito vascular mesentérico.



● **Figura 17-43.** Modelo da microcirculação no intestino delgado. **A,** Plexos capilares saem das arteríolas nas vilosidades e também nas criptas. O sangue deixa a cripta via vênulas que entram na circulação porta. **B,** Vasos linfáticos se originam dentro das vilosidades e eventualmente formam um plexo na base das vilosidades. (Redesenhado de Kierszenbaum A: Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology. Phyladelphia, Mosby, 2002.)

Essa vasoconstrição desloca o fluxo sanguíneo da circulação intestinal, de menor importância, para os músculos esqueléticos, o coração e o cérebro, que são mais cruciais.

Autorregulação

A autorregulação do fluxo sanguíneo, na circulação intestinal, não é tão bem desenvolvida como nos outros leitos vasculares. O principal mecanismo responsável pela autorregulação é metabólico, embora um mecanismo miogênico provavelmente também participe (Capítulo 18). A concentração de adenosina no sangue venoso mesentérico aumenta quatro vezes após breve oclusão arterial. Ela também aumenta durante a atividade metabólica aumentada da mucosa intestinal, tal como durante a absorção de nutrientes. A adenosina, potente vasodilatador no leito vascular mesentérico, pode ser o principal mediador metabólico da autorregulação. Entretanto, o K^+ e a osmolalidade alterada podem contribuir, também, para a autorregulação.

O consumo de O_2 pelo intestino delgado é controlado mais rigorosamente que o fluxo sanguíneo. Experimentos mostram que a captação de O_2 pelo intestino delgado permanece constante quando a pressão de perfusão arterial varia entre 30 e 125 mmHg.

Hiperemia Funcional

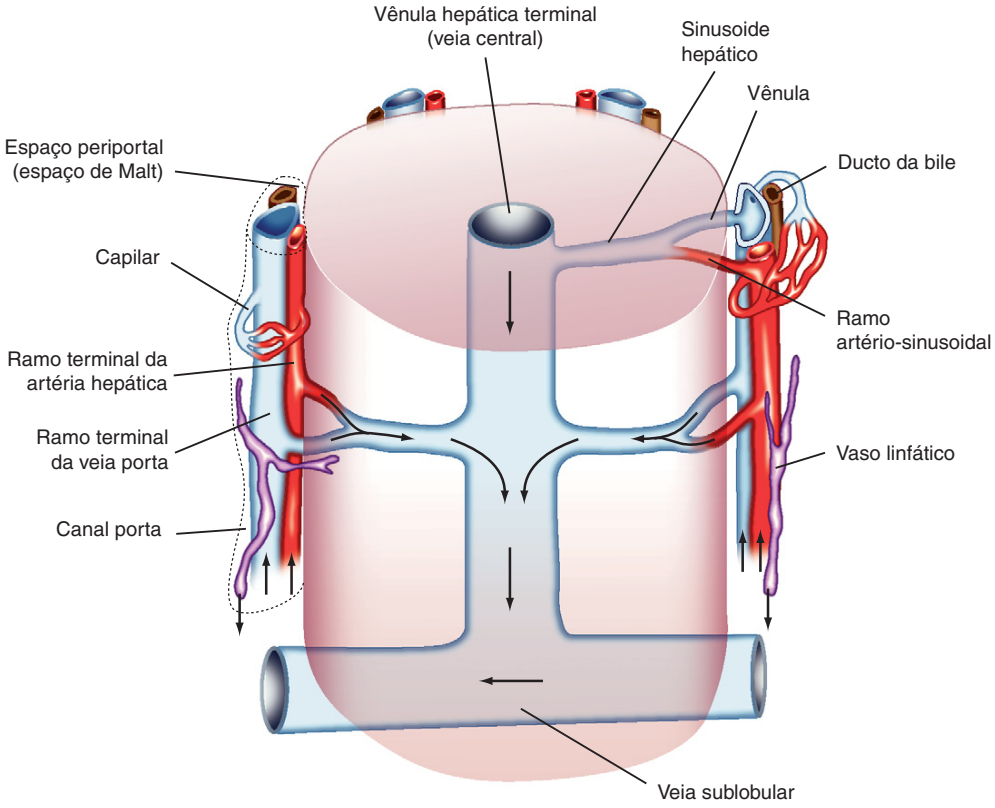
A ingestão de alimento aumenta o fluxo sanguíneo intestinal. A secreção de certos hormônios gastrointestinais contribui para essa hiperemia. A gastrina e a colecistocinina aumentam o fluxo sanguíneo intestinal, e são secretadas quando o alimento é ingerido. A absorção do alimento também afeta o fluxo sanguíneo intestinal. O alimento não-digerido não tem influência vasoativa, enquanto que diversos produtos da digestão são vasodilatadores potentes. Entre os vários constituintes do quimo, os principais mediadores da hiperemia mesentérica são a glicose e os ácidos gordurosos.

CIRCULAÇÃO HEPÁTICA

Anatomia

O fluxo sanguíneo pelo fígado é normalmente de cerca de 25% do débito cardíaco. O fluxo sanguíneo hepático é derivado de duas fontes: a veia porta (aproximadamente 75%) e a artéria hepática. Como o sangue venoso porta já passou pelo leito capilar gastrointestinal, muito do O_2 do fluxo sanguíneo da veia porta já foi extraído. A artéria hepática supre os 25% restantes do sangue, que é completamente saturado com O_2. Assim, aproximadamente três quartos do O_2 usado pelo fígado é derivado do sangue arterial hepático.

Os ramos pequenos da veia porta e da artéria hepática originam os ramos terminais das vênulas porta e das arteríolas hepáticas (Fig. 17-44). Esses vasos terminais entram nos ácinos hepáticos (a unidade funcional do fígado) por seu centro. O sangue flui, a partir desses vasos terminais, para os sinusoides que constituem a rede capilar do fígado. Os sinusoides se irradiam em direção à periferia dos ácinos, onde se conectam com



● **Figura 17-44.** Microcirculação do ácino hepático. As setas indicam a direção do fluxo sanguíneo a partir das porções terminais da artéria hepática e da veia porta para os sinusoides. A mistura de sangue arterial e venoso flui para a veia central e, então, passa para a veia sublobular. (Redesenhado de Ross MH e Pawling W: Histology: A text and atlas: with correlated cell and molecular biology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.)

as vênulas hepáticas terminais. O sangue dessas vênulas terminais se dirige para ramos progressivamente maiores das veias hepáticas, tributárias da veia cava inferior.

Hemodinâmica

A pressão média do sangue na veia porta é de aproximadamente 10 mmHg, e a pressão sanguínea média na artéria hepática é de cerca de 90 mmHg. A resistência dos vasos a jusante dos sinusoides hepáticos é consideravelmente maior que a dos vasos a vazante. Consequentemente, a pressão nos sinusoides é apenas 2 a 3 mmHg maiores que a existente nas veias hepáticas e na veia cava inferior. A proporção entre a resistência pré-sinusoidal e a resistência pós-sinusoidal no fígado é muito maior do que a encontrada em quase qualquer outro leito vascular. Assim, fármacos e outras intervenções que geralmente afetam a pressão nos pré-sinusoides usualmente afetam a pressão nos sinusoides e as trocas de fluido através da parede sinusoidal apenas levemente. Entretanto, as variações das pressões hepática e venosa central são transmitidas quase quantitativamente para os sinusoides hepáticos e afetam profundamente a troca trans-sinusoidal de fluidos.

Regulação do Fluxo

O fluxo sanguíneo, nos sistemas porta venoso e arterial hepático, varia de forma recíproca. Quando o fluxo sanguíneo é diminuído em um sistema o fluxo aumenta no

NA CLÍNICA

Quando a pressão venosa central está elevada, como na insuficiência cardíaca congestiva, grandes volumes de água plasmática transitam do fígado para a cavidade peritoneal; esse acúmulo de fluido no abdômen é conhecido como **ascites.** A fibrose extensiva do fígado, como na cirrose hepática, aumenta acentuadamente a resistência vascular hepática e, assim, aumenta substancialmente a pressão no sistema porta venoso. O aumento consequente da pressão hidrostática capilar em toda a circulação esplâncnica também leva à extensa transudação do fluido para a cavidade abdominal. A pressão parece aumentar de modo acentuado nas outras veias que se anastomosam com a veia porta. Por exemplo, as veias esofágicas podem se dilatar consideravelmente para formar varizes esofágicas. Essas varizes podem se romper e causar sangramento interno severo e, frequentemente, fatal. Para prevenir esses problemas graves associados à pressão venosa porta elevada, na cirrose do fígado, uma anastomose artificial (desvio porta-cava) é com frequência inserida cirurgicamente entre a veia porta e a veia cava inferior para baixar a pressão venosa portal.

outro, mas não compensa completamente o fluxo diminuído no primeiro sistema.

O sistema venoso porta não se autorregula. À medida que a pressão portal venosa e o fluxo são aumentados, a resistência permanece constante ou diminui. Entretanto, o sistema arterial hepático se autorregula, e a adenosina pode estar envolvida nesses ajustes do fluxo sanguíneo.

O fígado tende a manter constante o consumo de O_2, porque a extração de O_2 a partir do sangue hepático é muito eficiente. Como a intensidade do suprimento de O_2 para o fígado varia, ele faz a compensação por variação apropriada da fração de O_2 extraída do sangue. Essa extração é facilitada pela distância entre os vasos pré-sinusoidais no centro acinar e os vasos pós-sinusoidais na periferia dos ácinos (Fig. 17-44). A substancial distância entre esses tipos de vasos impede a troca por contracorrente de O_2, contrária à troca por contracorrente que ocorre na vilosidade intestinal.

Os nervos simpáticos contraem os vasos de resistência pré-sinusoidais nos sistemas porta venoso e hepático arterial. Entretanto, os efeitos neurais sobre a capacitância venosa são muito importantes. O fígado contém aproximadamente 15% do volume sanguíneo total do corpo. Sob condições apropriadas, como em resposta à hemorragia, aproximadamente metade do volume sanguíneo hepático pode ser rapidamente expelido pela constrição dos vasos capacitância (ver, também, o Capítulo 19). Assim, o fígado é importante reservatório sanguíneo nos humanos.

CIRCULAÇÃO FETAL

No Útero

A circulação fetal difere da de crianças pós-natais. De modo mais importante, os pulmões fetais são funcionalmente inativos e o feto depende por completo da placenta para obter O_2 e nutrientes. O sangue fetal oxigenado da placenta passa pela veia umbilical para o fígado. Aproximadamente, metade do fluxo para a placenta passa pelo fígado e chega à veia cava inferior pelo **ducto venoso** (Fig. 17-45). Na veia cava inferior, o sangue do ducto venoso se junta ao retorno sanguíneo para a parte inferior do tronco e das extremidades. Essa corrente combinada, por sua vez, se mistura com o sangue do fígado por meio das veias hepáticas.

As correntes de sangue tendem a manter suas identidades na veia cava inferior, e são divididas em duas correntes com tamanhos diferentes pela borda do septo interatrial (crista divisória). A corrente maior, contendo principalmente sangue da veia umbilical, é desviada da veia cava inferior para o átrio esquerdo por meio do **forame oval** (Fig. 17-45). A outra corrente

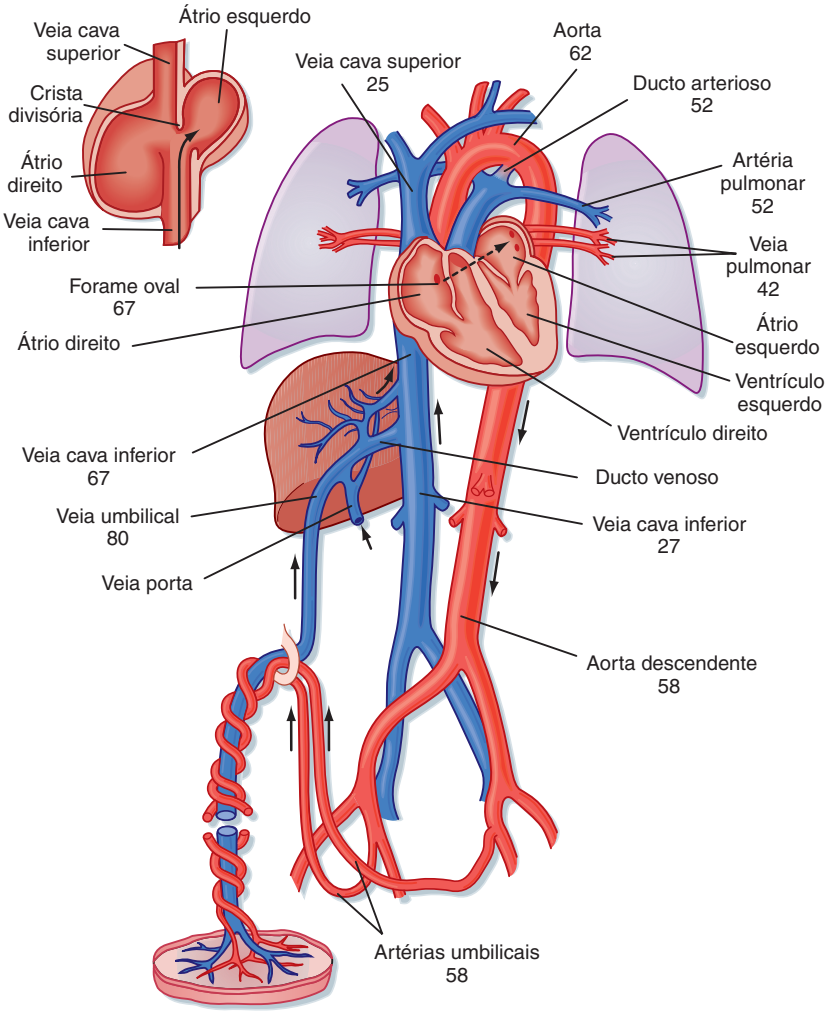


Figura 17-45. Diagrama esquemático da circulação fetal. Os números representam a porcentagem de saturação de O_2 do sangue fluindo pelo vaso sanguíneo indicado. O sangue fetal que deixa a placenta é 80% saturado, mas a saturação do sangue que passa pelo forame oval é reduzida para 67%. Essa redução na saturação de O_2 é causada pela mistura com sangue dessaturado retornando para a parte inferior do corpo e fígado. A adição de sangue dessaturado a partir dos pulmões reduz a saturação de O_2 no sangue do ventrículo esquerdo para 62%, que é o nível de saturação do sangue que chega à cabeça e às extremidades superiores. O sangue no ventrículo direito, que é uma mistura do sangue da veia cava superior dessaturado, do sangue venoso coronário e do sangue da veia cava inferior, é apenas 52% saturado com O_2. Quando a maior porção desse sangue passa pelo ducto arterioso e se junta àquele bombeado pelo ventrículo esquerdo a saturação de O_2 resultante do sangue, que vai para a parte inferior do corpo e volta para a placenta, é de 58%. O detalhe, na parte superior esquerda, ilustra a direção do fluxo da maior parte do sangue da veia cava inferior pelo forame oval para o átrio esquerdo. (Dados de Dawes GS et al: J. Physiol 126:563, 1954.)

passa pelo átrio direito, onde se mistura com sangue voltando para as partes superiores do corpo, pela veia cava superior e com o sangue do miocárdio.

Diferentemente dos adultos, os ventrículos no feto operam essencialmente em paralelo. Apenas um décimo do débito ventricular direito passa pelos pulmões, porque a resistência vascular pulmonar do feto é alta. O restante passa da artéria pulmonar, através do **ducto arterioso,** para a aorta em ponto distal à origem das artérias para a cabeça e as extremidades superiores. O sangue flui da artéria pulmonar para a aorta porque a resistência vascular pulmonar é alta e o diâmetro do ducto arterioso é tão grande quanto o da aorta descendente.

O grande volume de sangue que passa pelo forame oval para o átrio esquerdo se junta ao sangue que retorna dos pulmões e é bombeado pelo ventrículo esquerdo para a aorta. A maior parte do sangue na aorta ascendente vai para a cabeça, o tórax superior e os braços, e o restante se junta ao sangue do ducto arterioso e supre o resto do corpo. A quantidade de sangue bombeada pelo ventrículo esquerdo é aproximadamente a metade da bombeada pelo ventrículo direito. A maior fração do sangue que passa pela aorta descendente vem do ducto arterioso e do ventrículo direito e flui pelas duas artérias umbilicais para a placenta.

A saturação de O_2 ocorre em vários locais (Fig. 17-45). Assim, os tecidos que recebem o sangue mais saturado são o fígado, o coração e as partes superiores do corpo, incluindo a cabeça.

Na placenta, os vilos coriônicos mergulham nos sinusoides maternos e o O_2, CO_2, nutrientes e produtos metabólicos de excreção são trocados através das membranas. A barreira da troca previne o equilíbrio de O_2 entre duas circulações em taxas normais de fluxo sanguíneo. Portanto, a P_{O_2} do sangue fetal que deixa a placenta é muito baixa. Não fosse pelo fato de que a hemoglobina fetal tem uma afinidade maior para o O_2 do que a hemoglobina adulta, o feto não receberia um suprimento de O_2 adequado. A curva de dissociação da oxiemoglobina fetal é deslocada para a esquerda. Portanto, em pressões iguais de O_2 o sangue fetal carrega significativamente mais O_2 do que o sangue materno.

No início da vida fetal, os níveis altos de glicogênios que prevalecem em miócitos cardíacos podem proteger o coração de períodos agudos de hipóxia. Os níveis de glicogênio diminuem na vida fetal, e atingem os níveis adultos a termo.

Mudanças Circulatórias que Ocorrem ao Nascimento

Os vasos umbilicais têm paredes musculares espessas que reagem ao trauma, à tensão, às aminas simpatomiméticas, à bradicinina, à angiotensina e às mudanças da P_{O_2}. Em animais nos quais o cordão umbilical não é atado a hemorragia do recém-nascido é minimizada pela constrição desses grandes vasos umbilicais em resposta aos estímulos citados antes.

O fechamento dos vasos umbilicais aumenta a RPT e a pressão arterial da criança. Quando o fluxo sanguíneo pelas veias umbilicais cessa, o ducto venoso, vaso de parede espessa com um esfíncter muscular, se fecha. O fator que inicia o fechamento do ducto venoso não é conhecido.

Imediatamente após o nascimento a asfixia causada pela constrição ou clampeamento dos vasos umbilicais, junto com o resfriamento do organismo, ativa o centro respiratório da criança recém-nascida. À medida que os pulmões se enchem de ar a resistência vascular pulmonar diminui para aproximadamente 10% do valor que existia antes de o pulmão se expandir. Essa alteração da resistência vascular não é causada pela presença de O_2 nos pulmões, porque a mudança é tão grande como se os pulmões estivessem cheios com N_2. Todavia, o enchimento dos pulmões com líquido não reduz a resistência vascular pulmonar.

Após o nascimento a pressão atrial esquerda é aumentada acima da existente na veia cava inferior e no átrio direito por (1) diminuição da resistência pulmonar, com o consequente fluxo aumentado de sangue pelos pulmões para o átrio esquerdo; (2) redução no fluxo para o átrio direito causado pela oclusão da veia umbilical; e (3) resistência aumentada para o débito ventricular esquerdo, produzido pela oclusão das artérias umbilicais. A inversão do gradiente de pressão nos átrios fecha abruptamente a válvula acima do forame oval e os folhetos septais se fundem nos dias seguintes.

A diminuição da resistência vascular pulmonar faz com que a pressão na artéria pulmonar caia para aproximadamente a metade do seu nível anterior (para cerca de 35 mmHg). Essa variação da pressão, junto com o leve aumento na pressão aórtica, inverte o fluxo de sangue pelo ducto arterioso. Entretanto, dentro de poucos minutos o grande ducto arterioso começa a se contrair. Essa constrição produz fluxo turbulento, manifestado por murmúrio, nas crianças recém-nascidas. A constrição do ducto arterioso é progressiva e geralmente se completa dentro de 1 a 2 dias após o nascimento. O fechamento do ducto arterioso parece ser iniciado pela alta P_{O_2} do sangue arterial que passa por ele; a ventilação com O_2 fecha o ducto enquanto a ventilação, com baixo O_2 no ar, abre esse vaso de desvio. Não se sabe ainda se o O_2 atua diretamente sobre o ducto ou por meio da liberação de uma substância vasoconstritora.

NA CLÍNICA

Se uma mulher grávida é submetida à hipóxia, o P_{O_2} reduzido no sangue do feto provoca taquicardia e aumento do fluxo sanguíneo pelos vasos umbilicais. Se a hipóxia persiste ou se o fluxo pelos vasos umbilicais é diminuído ocorre estresse do feto, que se manifesta inicialmente por bradicardia.

NA CLÍNICA

O ducto arterioso ocasionalmente deixa de se fechar após o nascimento. No recém-nascido essa anormalidade cardiovascular congênita é chamada de **ducto arterioso patente** e pode, às vezes, ser corrigida pela administração de agentes anti-inflamatórios não-esteroidais, como o ibuprofeno. Se isso não resultar em fechamento do ducto ou se a criança é mais velha, o fechamento deve ser feito cirurgicamente.

Ao nascimento, as paredes dos dois ventrículos têm espessuras aproximadamente iguais. Além disso, a camada de músculo das arteríolas pulmonares é espessa; esse espessamento é em parte responsável pela alta resistência vascular pulmonar do feto. Após o nascimento, a espessura das paredes do ventrículo direito diminui, como também a da camada muscular das arteríolas pulmonares. Em contraste, as paredes ventriculares esquerdas ficam mais espessas. Essas alterações progridem no período de semanas após o nascimento.

CONCEITOS-CHAVE

1. O sistema vascular é composto por duas subdivisões principais: a circulação sistêmica e a circulação pulmonar. Essas subdivisões estão em série, uma com a outra, e são compostas por vários tipos de vasos (p. ex., artérias, arteríolas, capilares) alinhados em série. Em geral, os vasos de um dado tipo estão dispostos em paralelo com outros do mesmo tipo.
2. A velocidade média (v) do fluxo sanguíneo, em um determinado tipo de vaso, é diretamente proporcional ao fluxo sanguíneo total que é bombeado pelo coração, sendo inversamente proporcional à área de secção transversa de todos os vasos em paralelos desse tipo.
3. A lei de Poiseuille descreve o fluxo sanguíneo estável e laminar nos vasos maiores que as arteríolas. Entretanto, o fluxo sanguíneo é não-newtoniano nos vasos sanguíneos muito pequenos (*i. e.,* a lei de Poiseuille não é aplicável).
4. O fluxo tende a ser turbulento quando (1) a velocidade do fluxo é alta, (2) a viscosidade do fluido é baixa, (3) a densidade do fluido é alta, (4) o diâmetro do tubo é grande ou (5) a parede do vaso é irregular.
5. As artérias não apenas conduzem o sangue do coração para os capilares, mas também armazenam parte do sangue ejetado durante cada sístole cardíaca. Assim, o fluxo sanguíneo continua pelos capilares durante a diástole cardíaca. As veias devolvem o sangue para o coração desde os capilares e têm resistência relativamente baixa e alta capacitância, que serve como reservatório para o sangue.
6. O processo de envelhecimento diminui a complacência das artérias, bem como a das veias. Quanto menor a complacência das artérias, maior o trabalho do coração como bomba para dado débito cardíaco. Quanto menor a complacência das veias, menor sua capacidade de armazenar sangue.
7. A pressão arterial média varia diretamente com o débito cardíaco e a resistência periférica total. A pressão arterial do pulso varia diretamente com o débito sistólico, mas inversamente com a complacência arterial.
8. O fluxo sanguíneo pelos capilares é comandado e regulado pela contração das arteríolas (vasos de resistência). O endotélio capilar é a fonte de NO e PGI_2, que relaxam os músculos lisos vasculares.
9. Água e pequenos solutos se movem entre os compartimentos dos fluidos vascular e intersticial, pelos poros capilares, em grande parte por difusão, mas também por filtração e absorção. As moléculas maiores que 60 kDa são confinadas essencialmente ao compartimento vascular. As substâncias solúveis em lipídios, como o CO_2 e o O_2, passam diretamente através das membranas lipídicas dos capilares; a intensidade da transferência é diretamente proporcional à sua solubilidade lipídica. Moléculas grandes podem se mover através da parede capilar nas vesículas de pinocitose. As vesículas são formadas pela membrana lipídica dos capilares.
10. A filtração capilar e a absorção são descritas pela equação de Starling:

$$\text{Movimento do fluido} = k[(P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_p)]$$

Ocorre filtração quando a soma algébrica desses termos é positiva; a absorção ocorre quando ela é negativa.

11. O fluido e a proteína que escaparam dos capilares sanguíneos entram nos capilares linfáticos e são transportados, via sistema linfático, de volta ao compartimento vascular sanguíneo.
12. Fatores físicos que influenciam o fluxo sanguíneo coronário são a viscosidade do sangue, a resistência friccional das paredes dos vasos, a pressão aórtica e a compressão extravascular dos vasos nas paredes do ventrículo esquerdo. O fluxo sanguíneo coronário esquerdo é diminuído, durante a sístole ventricular, pela compressão extravascular, e o fluxo é maior durante a diástole, quando os vasos intramiocárdicos não são comprimidos. A regulação neural do fluxo sanguíneo coronário é muito menos importante que a regulação metabólica. A ativação dos nervos simpáticos cardíacos contrai os vasos de resistência coronários. Entretanto, o aumento do metabolismo miocárdico causado pelo aumento associado na frequência cardíaca e na força contrátil produz vasodilatação, que se sobrepõe o efeito constritor direto da estimulação dos nervos simpáticos. A estimulação dos ramos cardíacos dos nervos vagos dilata levemente as arteríolas coronárias. Existe paralelismo entre a atividade metabólica do coração e o fluxo sanguíneo coronário. A diminuição do suprimento de O_2 ou o aumento da demanda de O_2 aparentemente libera vasodilatadores que diminuem a resistência coronária. Dos fatores conhecidos (CO_2, O_2, H^+, K^+, adenosina) que podem mediar essa resposta, os canais de K_{ATP}, NO e adenosina parecem ser os candidatos mais prováveis, embora CO_2, O_2 e H^+ não possam ser excluídos.
13. A maioria dos vasos de resistência na pele está sob o duplo controle do sistema nervoso simpático e dos metabólitos vasodilatadores locais. As anastomoses AV, encontradas nas mãos, pés e face, entretanto, estão apenas sob controle neural. A principal função dos vasos sanguíneos da pele é ajudar na regulação da temperatura corporal, se contraindo, para conservar o calor, ou se dilatando, para perder o calor. Os vasos sanguíneos da pele se dilatam direta e reflexamente em resposta ao calor, e se contraem, direta e reflexamente, em resposta ao frio.

14. O fluxo sanguíneo no músculo esquelético é regulado por mecanismos centrais, pelos nervos simpáticos e, localmente, pela liberação de metabólitos vasodilatadores. Em sujeitos em repouso a regulação neural do fluxo sanguíneo é predominante, mas perde para a regulação metabólica durante as contrações musculares (como durante o exercício).
15. O fluxo sanguíneo cerebral é predominantemente regulado pelos fatores metabólicos, em especial CO_2, K^+ e adenosina. A atividade cerebral regional aumentada, produzida por estímulos como tato, dor, movimentos das mãos, falar, ler, argumentar e resolver problemas, está associada ao maior fluxo cerebral na área ativada do córtex cerebral contralateral.
16. A microcirculação nas vilosidades intestinais forma sistema de troca por contracorrente para o O_2. A presença desse sistema de troca por contracorrente coloca as vilosidades em risco nos estados de baixo fluxo sanguíneo. A resistência esplâncnica e os vasos de capacitância são muito ativos em resposta às alterações da atividade neural simpática.
17. O fígado recebe aproximadamente 25% do débito cardíaco; cerca de três quartos desse débito provêm da veia porta e cerca de um quarto da artéria hepática. Quando o fluxo diminui no sistema porta ou no hepático o fluxo no outro sistema geralmente aumenta, mas não de modo proporcional. O fígado tende a manter um consumo constante de O_2, em parte devido a seu mecanismo de extração do O_2 ser tão eficiente. O fígado normalmente contém cerca de 15% do volume sanguíneo total. Ele serve como importante reservatório de sangue para o corpo.
18. No feto, grande porcentagem do sangue atrial direito passa pelo forame oval para o átrio esquerdo, e grande porcentagem do sangue arterial pulmonar passa pelo ducto arterioso para a aorta. Ao nascimento, os vasos umbilicais, o ducto venoso e o ducto arterioso se fecham pela contração das suas camadas musculares. A redução na resistência vascular pulmonar causada pela insuflação pulmonar é o principal fator que inverte o gradiente pressórico entre os átrios e, por isso, fecha o forame oval.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 18

Regulação do Coração e dos Vasos

REGULAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E CONTRATILIDADE

Débito cardíaco é definido como a quantidade de sangue bombeada pelo coração a cada minuto. O débito cardíaco pode ser alterado pela variação da **frequência cardíaca** ou do volume de sangue ejetado de qualquer um dos ventrículos, em cada batimento cardíaco; esse volume é chamado de **débito sistólico.** Matematicamente, o débito cardíaco (DC) pode ser expresso como o produto da frequência cardíaca (FC) e o débito sistólico (DS):

● **Equação 18-1**

$$DC = FC \times DS$$

Desse modo, o entendimento de como a atividade cardíaca é controlada pode ser obtido considerando como a frequência cardíaca e o débito sistólico são regulados. A frequência cardíaca é regulada pela atividade do marca-passo cardíaco, e o débito sistólico está diretamente relacionado com o desempenho do miocárdio. Esses dois determinantes são interdependentes, pois a alteração em um determinante do débito cardíaco quase invariavelmente altera o outro determinante.

CONTROLE NERVOSO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Embora certos fatores locais, tais como as variações da temperatura e do estiramento do tecido, possam afetar a frequência cardíaca, o sistema nervoso autonômico é o principal meio pelo qual a frequência cardíaca é controlada.

A média da frequência cardíaca em repouso é de aproximadamente 70 batimentos por minuto (bat/min), em adultos normais, e é significativamente maior em crianças. Durante o sono, a frequência cardíaca desacelera por 10 a 20 bat/min, e durante a excitação emocional ou a atividade muscular ela pode acelerar para bem acima de 100. Em atletas bem-treinados a frequência cardíaca no repouso, em geral, é de apenas cerca de 50 bat/min.

Ambas as divisões do sistema nervoso autônomo influenciam de modo tônico o marca-passo cardíaco, que normalmente é o nodo sinoatrial (SA). O sistema simpático intensifica o automatismo, enquanto o parassimpático o inibe. Variações da frequência cardíaca, em geral, envolvem a ação recíproca dessas duas divisões do sistema nervoso autônomo. Desse modo, a frequência cardíaca, na maioria das vezes, aumenta com a combinação da diminuição da atividade parassimpática e o aumento da atividade simpática; a frequência cardíaca diminui com as variações opostas da atividade autonômica neural.

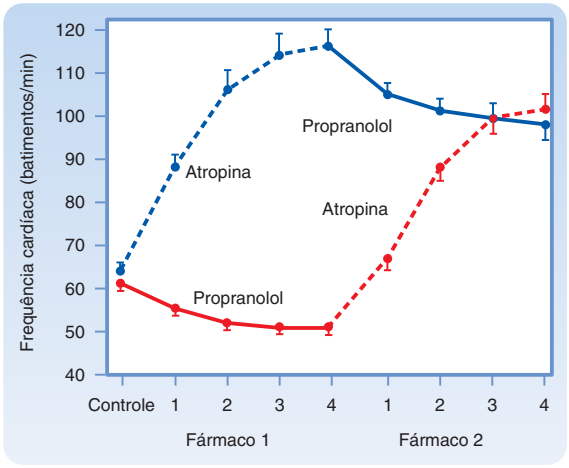
O tônus parassimpático em geral predomina nos indivíduos saudáveis em repouso. Quando é administrada atropina, antagonista de receptor muscarínico que bloqueia os efeitos parassimpáticos, a indivíduo em repouso a frequência cardíaca, em geral, aumenta substancialmente. Se ao indivíduo em repouso é administrado o propranolol, antagonista de receptor β-adrenérgico que bloqueia os efeitos simpáticos, a frequência cardíaca em geral diminui apenas levemente (Fig. 18-1). Quando ambas as divisões do sistema nervoso autônomo são bloqueadas, a média da frequência cardíaca de adultos jovens é de cerca de 100 bat/min. A frequência que prevalece, após bloqueio autonômico completo, é chamada de **frequência cardíaca intrínseca.**

Vias Parassimpáticas

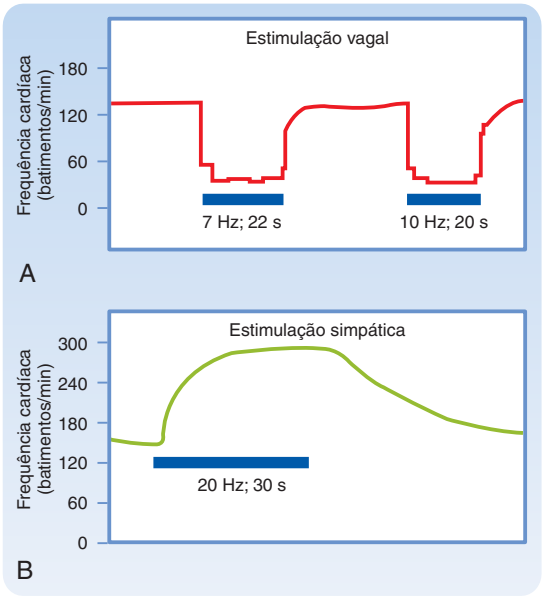
As fibras parassimpáticas se originam no bulbo raquidiano (ou medula oblonga), em células situadas no núcleo motor do vago ou no núcleo ambíguo (Capítulo 11). A localização precisa das fibras parassimpáticas varia de acordo com as espécies. Em humanos, fibras vagais centrífugas passam inferiormente pelo pescoço, próximo às artérias carótidas comuns e, então, pelo mediastino, para fazerem sinapses com células pós-ganglionares vagais. Essas células estão localizadas na superfície epicárdica ou nas paredes do coração. A maioria das células dos gânglios vagais está localizada em depósitos de gordura no epicárdio, próximos aos nodos SA e átrio-ventricular (AV).

Os vagos direito e esquerdo são distribuídos para estruturas cardíacas diferentes. O nervo vago direito afeta predominantemente o nodo SA; a estimulação desse nervo retarda o disparo do nodo SA e pode, mesmo, interromper o disparo por vários segundos. O nervo vago esquerdo inibe principalmente a condução do tecido do nodo AV, produzindo vários graus de bloqueio AV (Capítulo 16). Entretanto, a distribuição das fibras eferentes vagais direitas e esquerdas se sobrepõe de tal maneira que a estimulação vagal esquerda também deprime o nodo SA e a estimulação vagal direita impede a condução AV.

Os nodos SA e AV são ricos em colinesterase, enzima que hidrolisa rapidamente o neurotransmissor acetilcolina (ACh). Os efeitos de um dado estímulo vagal decaem muito rapidamente (Fig. 18-2, *A*) quando o estímulo vagal é interrompido, porque a ACh é destruída rapidamente. Além disso, os efeitos vagais sobre a função dos nodos SA e AV têm latência muito curta (≈50 a 100 milissegundos), por causa da Ach liberada rapidamente e que ativa os canais de K^+ regulados pela ACh (K_{ACh}) nas células cardíacas. Esses canais se abrem rapidamente devido ao receptor muscarínico que se acopla diretamente ao canal K_{ACh} pela proteína de ligação nucleotídeo guanina (G_i). Essas duas características do nervo vago — breve latência e decaída rápida da resposta — permitem-lhe exercer o controle batimento a batimento das funções dos nodos SA e AV.

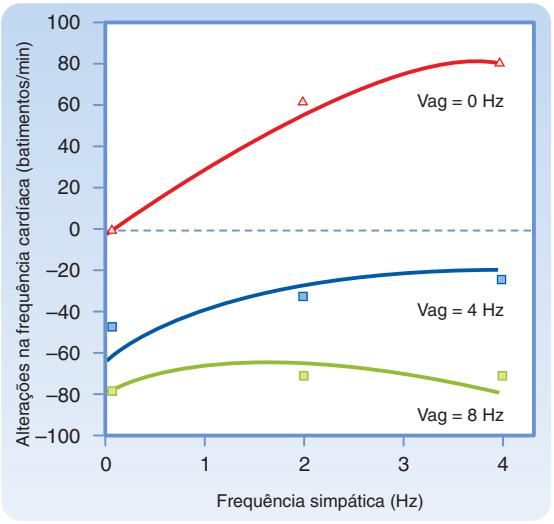


● **Figura 18-1.** Efeitos de quatro doses iguais de atropina (antagonista do receptor muscarínico que bloqueia os efeitos parassimpáticos) e de propranolol (antagonista do receptor β-adrenérgico que bloqueia efeitos simpáticos) sobre a frequência cardíaca de 10 homens jovens saudáveis. Em metade dos experimentos a atropina foi administrada primeiro (*curva de cima*); na outra metade o propranolol foi administrado primeiro (*curva de baixo*). (Redesenhado de Katona PG e cols.: J Appl Physiol 52:1652, 1982.)



● **Figura 18-2.** Alterações da frequência cardíaca provocadas pela estimulação (*barras horizontais*) do vago **(A)** e de nervos simpáticos **(B).** (Modificado de Warner HR, Cox A: J Appl Physiol 17:349, 1962.)

A influência parassimpática predomina, em geral, sobre os efeitos simpáticos no nodo SA, como mostrado na Figura 18-3. Quando a frequência de estimulação aumenta de 0 a 4 Hz a frequência cardíaca aumenta para cerca de 80 bat/min na ausência de estimulação vagal (Vag = 0 Hz). Entretanto, quando os vagos são estimulados a 8 Hz, aumentando a frequência de estimulação simpática de 0 para 4 Hz, têm apenas influência desprezível sobre a frequência cardíaca.



● **Figura 18-3.** Alterações da frequência cardíaca quando os nervos vagos e simpáticos cardíacos são estimulados simultaneamente. Os nervos simpáticos são estimulados a 0, 2 e 4 Hz, e os nervos vagos a 0, 4 e 8 Hz. (Modificado de Levy MN, Zieske H: J Appl Physiol 27:465, 1969.)

Vias Simpáticas

As fibras simpáticas cardíacas se originam nas colunas intermediolaterais dos cinco ou seis segmentos superiores da medula torácica e dos dois segmentos inferiores da medula cervical (Capítulo 11). Essas fibras emergem da coluna espinal pelos ramos comunicantes brancos e entram nas cadeias paravertebrais dos gânglios. As fibras dos neurônios pré-ganglionares e pós-ganglionares fazem sinapse principalmente nos gânglios estrelado ou cervical médio, dependendo da espécie. No mediastino, as fibras pós-ganglionares e pré-ganglionares parassimpáticas se juntam para formar um plexo complicado de nervos eferentes mistos para o coração.

As fibras simpáticas pós-ganglionares, nesse plexo, chegam à base do coração, ao longo da superfície adventícia dos grandes vasos. Da base do coração essas fibras são distribuídas para as várias câmaras como extenso plexo epicárdico. Elas, então, penetram no miocárdio, geralmente acompanhando os vasos coronarianos.

Em contraste com a terminação abrupta da resposta após a atividade vagal, os efeitos da estimulação simpática decaem gradualmente após o término da estimulação (Fig. 18-2, *B*). As terminações nervosas captam 70% da norepinefrina liberada durante a estimulação simpática; muito do remanescente é removido pela corrente sanguínea. Esses processos são lentos. Além do mais, os efeitos facilitatórios da estimulação simpática sobre o coração atingem os valores de estado estável muito mais lentamente do que os efeitos inibitórios da estimulação vagal. O início da resposta cardíaca à estimulação simpática começa de modo lento por duas razões principais. Primeiro, a norepinefrina parece ser liberada lentamente pelas terminações nervosas simpáticas. Segundo, os efeitos cardíacos da norepinefrina liberada neuralmente são mediados, em grande parte, por um sistema de segundos mensageiros relativamente lento, envolvendo o AMPc (Capítulo 3). Consequentemente, a atividade simpática altera a frequência cardíaca e

a condução do nó AV muito mais lentamente do que a atividade vagal o faz. Embora a atividade vagal possa exercer controle batimento a batimento da função cardíaca, a atividade simpática não pode.

Controle por Centros Superiores

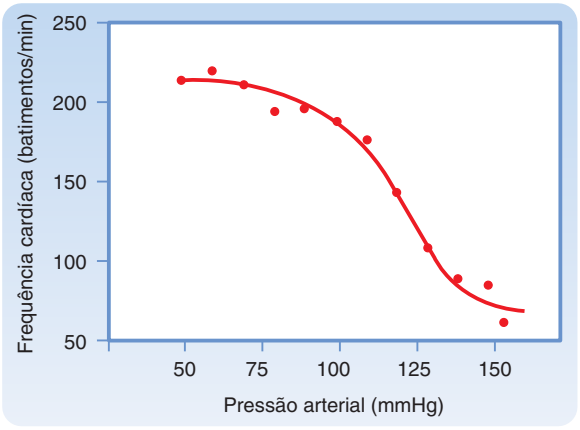
A estimulação de várias regiões do cérebro pode ter efeitos significativos sobre a frequência cardíaca, o ritmo e a contratilidade (Capítulo 11). No córtex cerebral, centros que regulam a função cardíaca estão localizados na metade anterior do cérebro, principalmente no lobo frontal, no córtex orbital, no córtex motor e no pré-motor, na parte anterior do lobo temporal, na ínsula e no giro cingulado. A estimulação dos núcleos ventrais e mediais da linha média do tálamo promove taquicardia. A estimulação das regiões posterior e póstero-lateral do hipotálamo também pode alterar a frequência cardíaca. Estímulos aplicados sobre os campos H2 de Forel, no diencéfalo, provocam várias respostas cardiovasculares, incluindo taquicardia; essas mudanças se assemelham às observadas durante o exercício muscular. Indubitavelmente, os centros corticais e diencefálicos iniciam as reações cardíacas que ocorrem durante a excitação, a ansiedade e outros estados emocionais. Os centros do hipotálamo também iniciam a resposta cardíaca às alterações da temperatura ambiental. Mudanças de temperatura induzidas experimentalmente no hipotálamo pré-óptico anterior alteram a frequência cardíaca e a resistência periférica.

A estimulação da área para-hipoglóssica do bulbo ativa, reciprocamente, as vias simpáticas cardíacas e inibe as vias parassimpáticas cardíacas. Em certas regiões dorsais do bulbo, áreas distintas aceleradoras (aumentam a frequência cardíaca) e potencializadoras (aumentam a contratilidade cardíaca) foram detectadas em animais com os vagos transeccionados. As regiões aceleradoras são mais abundantes no lado direito, enquanto as regiões potencializadoras são mais prevalentes no lado esquerdo. Distribuição similar também existe no hipotálamo. Portanto, as fibras simpáticas descem principalmente de modo ipsilateral pelo tronco cerebral.

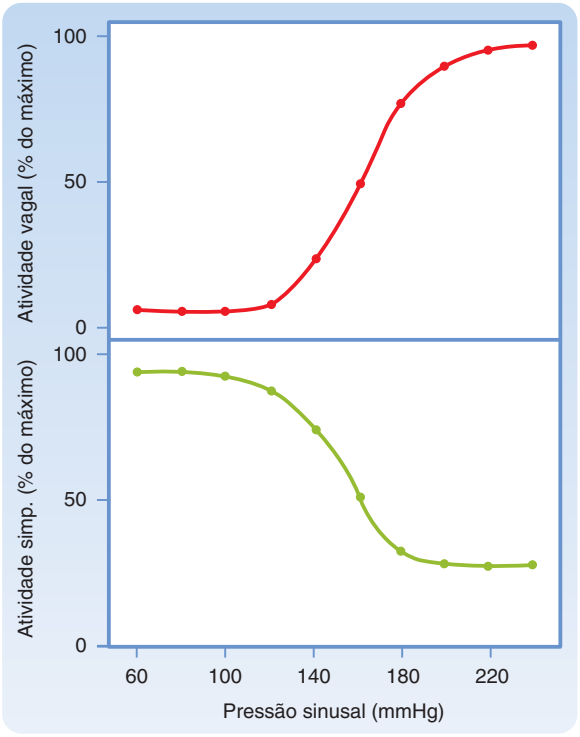
Reflexo Barorreceptor

Variações súbitas da pressão arterial iniciam reflexo que provoca alteração inversa da frequência cardíaca (Fig. 18-4). Os barorreceptores, localizados no arco aórtico e nos seios carotídeos, são responsáveis por esse reflexo. A relação inversa entre frequência cardíaca e pressão arterial é em geral mais pronunciada na faixa intermediária da pressão arterial. Abaixo dessa faixa intermediária a frequência cardíaca se mantém constante e com alto valor; acima dessa faixa da pressão a frequência cardíaca mantém um constante e baixo valor.

Os efeitos dessas variações da pressão do seio carotídeo sobre a atividade de nervos autonômicos cardíacos são mostrados na Figura 18-5, que mostra que acima da faixa intermediária de pressão do seio carotídeo (100 a 180 mmHg) alterações recíprocas são provocadas das atividades neurais eferentes vagal e simpática. Abaixo dessa faixa da pressão no seio carotídeo a atividade simpática é intensa e a atividade vagal é virtualmente ausente. De modo inverso, a atividade vagal é intensa e a atividade simpática é mínima acima da faixa intermediária da pressão no seio carotídeo.



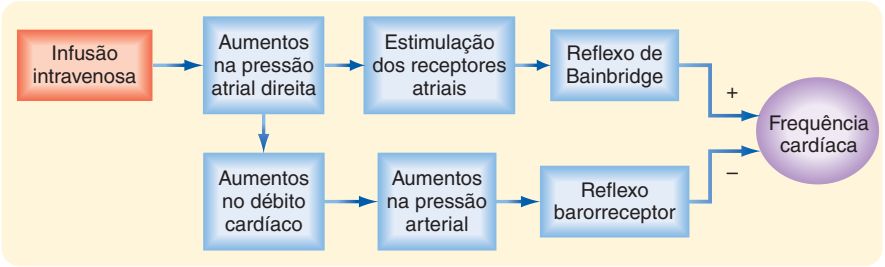
● **Figura 18-4.** Frequência cardíaca como função da pressão arterial média.



● **Figura 18-5.** Efeitos das variações da pressão em seios carotídeos isolados sobre a atividade neural das fibras nervosas eferentes do vago simpático e cardíaco. (Adaptado de Kollai M, Koizumi K: Pflügers Arch 413:365, 1989.)

Reflexo de Bainbridge, Receptores Atriais e Peptídeo Natriurético Atrial

Em 1915, Bainbridge relatou que a infusão de sangue ou solução salina em cães acelerava sua frequência cardíaca. Esse aumento não pareceu estar ligado à pressão arterial, porque a frequência cardíaca subiu independentemente de a pressão arterial variar ou não. Entretanto, Bainbridge notou também que a frequência cardíaca aumentava sempre que a pressão venosa central aumentava de modo suficiente para distender o lado direito do coração. A transecção bilateral dos va-



● **Figura 18-6.** Infusão intravenosa de sangue ou de soluções de eletrólitos tende a aumentar a frequência cardíaca, via reflexo de Bainbridge e a diminuir a frequência cardíaca via reflexo barorreceptor. A variação atual da frequência cardíaca, induzida por ambas as infusões, é o resultado desses dois efeitos opostos.

gos aboliu essa resposta. Este é o chamado **reflexo de Bainbridge.**

Muitos investigadores confirmaram as observações de Bainbridge e notaram que a grandeza e a direção da resposta dependem da frequência cardíaca prevalente. Quando a frequência cardíaca é baixa, as infusões intravenosas geralmente aceleram o coração. Em frequências cardíacas mais rápidas, entretanto, as infusões em geral, lentificam o coração. O que explica essas respostas diferentes? Aumentos do volume sanguíneo não só provocam o chamado reflexo de Bainbridge, mas também ativam outros reflexos (notadamente o reflexo barorreceptor). Esses outros reflexos tendem a provocar variações opostas da frequência cardíaca. Assim, as variações da frequência cardíaca provocadas por alteração do volume sanguíneo são resultados desses efeitos reflexos antagônicos (Fig. 18-6). Evidentemente, o reflexo de Bainbridge predomina sobre o barorreflexo quando o volume sanguíneo aumenta, mas o reflexo barorreceptor prevalece sobre o reflexo de Bainbridge quando o volume sanguíneo diminui.

Os dois átrios têm receptores que são afetados pelas variações do volume sanguíneo e influenciam a frequência cardíaca. Esses receptores estão localizados principalmente nas junções venoatriais: no átrio direito, nas junções entre as veias cavas, e no átrio esquerdo, nas junções com as veias pulmonares. A distensão desses receptores atriais envia impulsos aferentes para o tronco cerebral pelos vagos. Os impulsos eferentes são enviados do tronco cerebral para o nodo SA por fibras das duas divisões autonômicas.

A resposta cardíaca para essas variações da atividade neural autonômica é muito seletiva. Mesmo quando o aumento reflexo da frequência cardíaca é grande as alterações da contratilidade ventricular são, em geral, desprezíveis. Além do mais, o aumento induzido por estimulação neural da frequência cardíaca não é, em geral, acompanhado do aumento da atividade simpática nas arteríolas periféricas.

As estimulações de receptores atriais aumentam não apenas a frequência cardíaca, mas também o volume urinário. A atividade reduzida nas fibras do nervo simpático renal pode parcialmente contribuir para essa diurese. Entretanto, o principal mecanismo parece ser a redução, mediada neuralmente, pela secreção de **vasopressina (hormônio antidiurético)** pela glândula hipófise posterior (Capítulos 34 e 40). O estiramento das paredes atriais também libera o **peptídeo natriurético atrial (ANP)** dos átrios*. O ANP, peptídeo com 28 aminoácidos, exerce efeitos diuréticos e natriuréticos potentes sobre os rins (ver também Capítulo 34) e efeitos vasodilatadores sobre a resistência e capacitância vascular. Assim, o ANP é importante regulador do volume sanguíneo e da pressão sanguínea.

*Os miócitos ventriculares secretam peptídeo relacionado, em resposta a seu estiramento. Esse peptídeo referido como ***peptídeo natriurético cerebral (PNC)***, por ter sido inicialmente descoberto no SNC, tem ações semelhantes às do PNA (Capítulo 34).

NA CLÍNICA

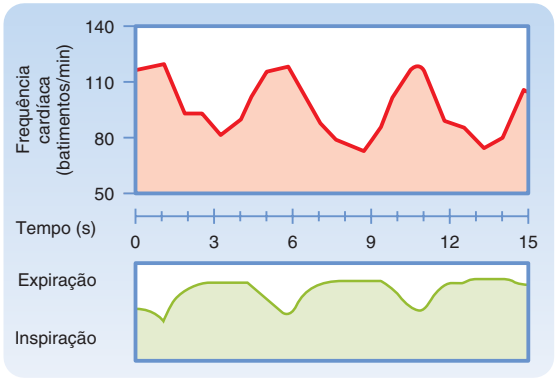
Na insuficiência cardíaca congestiva o NaCl e a água são retidos principalmente devido à estimulação pelo sistema renina angiotensina que aumenta a liberação de aldosterona pelo córtex da suprarrenal. O nível plasmático de ANP também fica aumentado na insuficiência cardíaca congestiva. Pelo aumento da excreção renal de NaCl e água esse peptídeo reduz gradualmente a retenção de fluidos e a consequente elevação da pressão venosa central e da pré-carga cardíaca.

Arritmia Sinusal Respiratória

Variações rítmicas da frequência cardíaca, ocorrendo na frequência respiratória, são detectáveis na maioria dos indivíduos e tendem a ser mais pronunciadas nas crianças. A frequência cardíaca tipicamente acelera durante a inspiração e desacelera durante a expiração (Fig. 18-7).

Registros dos nervos autonômicos cardíacos revelam que a atividade neural aumenta nas fibras simpáticas durante a inspiração e aumenta nas fibras vagais durante a expiração. A resposta da frequência cardíaca à cessação do estímulo vagal é muito rápida, porque, como já foi notado, a ACh liberada pelos nervos vagos é rapidamente hidrolisada pela colinesterase. Essa curta latência permite que a frequência cardíaca varie ritmicamente com a frequência respiratória. Reciprocamente, a norepinefrina liberada periodicamente nas terminações simpáticas é removida de forma muito lenta. Portanto, as variações rítmicas da atividade simpática que acompanham a inspiração não induzem qualquer variação oscilatória apreciável da frequência cardíaca. Assim, a arritmia sinusal respiratória é quase inteiramente produzida por variações da atividade vagal. De fato, a arritmia sinusal respiratória é exagerada quando o tônus vagal é intensificado.

Tanto fatores reflexos quanto centrais ajudam a produzir a arritmia respiratória sinusal (Fig. 18-8). Receptores de estiramento nos pulmões são estimulados durante a inspiração, e essas ações levam a aumento reflexo da frequência cardíaca. As vias aferente e eferente desse reflexo cursam pelos nervos vagos. A pressão intratorácica também diminui durante a inspiração



● **Figura 18-7.** Arritmia sinusal respiratória. Note que o comprimento do ciclo cardíaco aumenta durante a expiração e diminui durante a inspiração. (Modificado de Warner MR e cols.: Am J Physiol 251: H1134, 1986.)

e aumenta o retorno venoso do lado direito do coração (Capítulo 19). O estiramento consequente do átrio direito ativa o reflexo de Bainbridge. Após o tempo de retardo necessário para que o retorno venoso aumentado atinja o lado esquerdo do coração, o débito ventricular esquerdo aumenta e eleva a pressão arterial. Esse aumento da pressão sanguínea reduz a frequência cardíaca por meio do reflexo barorreceptor.

Fatores centrais também são responsáveis pela arritmia cardíaca respiratória. O centro respiratório no bulbo influencia diretamente os centros autonômicos cardíacos (Fig. 18-8). Nos experimentos de derivação circulatória coração/pulmão o tórax é aberto, os pulmões se colapsam, o retorno venoso é alterado pela bomba de oxigenação e a pressão arterial é mantida em nível constante. Em tais experimentos, o movimento rítmico da caixa torácica atesta a atividade de centros respiratórios bulbares. Tal movimento da caixa torácica frequentemente é acompanhado de variações rítmicas da frequência cardíaca na frequência respiratória. Essa arritmia cardíaca respiratória é quase certamente induzida pela interação direta entre centros respiratórios e cardíacos no bulbo.

Reflexo Quimiorreceptor

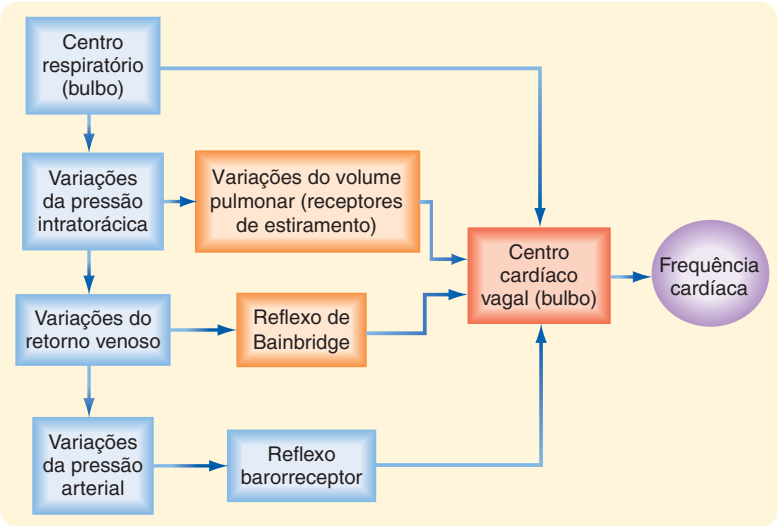
A resposta cardíaca à estimulação dos quimiorreceptores periféricos ilustra as complexas interações que podem ocorrer quando um estímulo excita simultaneamente dois sistemas orgânicos. Em animais intactos, a estimulação dos quimiorreceptores carotídeos aumenta de forma consistente a frequência e a profundidade ventilatória (Capítulo 24), mas em geral altera apenas levemente a frequência cardíaca. A intensidade das respostas ventilatórias determina se a frequência cardíaca aumenta ou diminui como resultado da estimulação quimiorreceptora carotídea. A estimulação leve da respiração, induzida pelos quimiorreceptores, diminui a frequência cardíaca de forma moderada; a estimulação mais pronunciada aumenta pouco a frequência cardíaca. Se a resposta pulmonar à estimulação quimiorreceptora for bloqueada a resposta da frequência cardíaca pode ser muito exagerada, como descrito adiante.

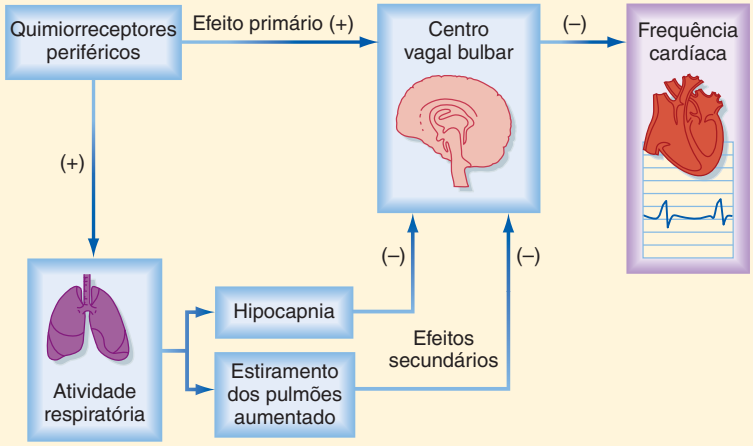
A resposta cardíaca à estimulação quimiorreceptora periférica é o resultado de mecanismos reflexos primários e secundários (Fig. 18-9). O efeito principal da estimulação reflexa primária é excitar o centro vagal bulbar e, desse modo, diminuir a frequência cardíaca. O sistema respiratório medeia os efeitos secundários do reflexo. A estimulação respiratória pelos quimiorreceptores arteriais tende a inibir o centro vagal bulbar. Essa inibição varia com o nível da estimulação concomitante da respiração; pequenos aumentos da respiração inibem ligeiramente o centro vagal, enquanto grandes aumentos da ventilação inibem o centro vagal com maior intensidade.

Exemplo da influência inibitória primária é mostrado na Figura 18-10. Nesse exemplo, os pulmões têm colapso completo e a oxigenação sanguínea é dada por oxigenador artificial. Quando os quimiorreceptores carotídeos são estimulados ocorrem bradicardia intensa e algum grau de bloqueio AV. Tais efeitos são mediados principalmente pelas fibras eferentes vagais.

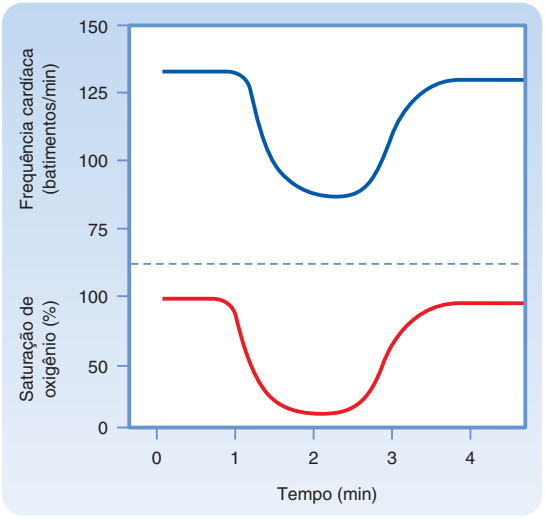
A hiperventilação pulmonar que é, em geral, provocada pela estimulação do quimiorreceptor carotídeo influencia a frequência cardíaca de modo secundário, tanto por desencadear reflexos mais pronunciados de inflação pulmonar quanto pela hipocapnia produzida

● **Figura 18-8.** Arritmia sinusal respiratória é gerada pela interação direta entre os centros respiratório e cardíaco no bulbo, bem como pelos reflexos que se originam dos receptores de estiramento nos pulmões, receptores de estiramento no átrio direito (o reflexo de Bainbridge) e barorreceptores nos seios carotídeos e arco aórtico.





● **Figura 18-9.** O efeito primário da estimulação dos quimiorreceptores periféricos sobre a frequência cardíaca é excitar o centro cardíaco vagal, no bulbo, e assim diminuir a frequência cardíaca. A estimulação dos quimiorreceptores periféricos também excita o centro respiratório, no bulbo. Esse efeito produz hipocapnia e aumenta a insuflação pulmonar, e ambos inibem secundariamente o centro vagal bulbar. Assim, essas influências secundárias atenuam o efeito reflexo primário da estimulação do quimiorreceptor periférico sobre a frequência cardíaca.



● **Figura 18-10.** Alterações da frequência cardíaca durante a estimulação de quimiorreceptores carotídeos durante a circulação desviada do coração. Os pulmões permanecem colapsados, e a troca de gases respiratórios é executada por um oxigenador artificial. O traçado inferior representa a saturação de oxigênio do sangue perfundindo os quimiorreceptores carotídeos. A perfusão sanguínea do restante do corpo, incluindo o miocárdio, é completamente saturada com oxigênio. (Modificado de Levy MN e cols.: Circ Res 18:67, 1966.)

(Fig. 18-9). Essas influências tendem a deprimir a resposta cardíaca primária à estimulação quimiorreceptora e, dessa forma, aceleram o coração. Ainda, quando a hiperventilação pulmonar não é impedida os efeitos primários e secundários neutralizam um ao outro, e a estimulação quimiorreceptora afeta a frequência cardíaca de modo apenas moderado.

Reflexos dos Receptores Ventriculares

Receptores sensoriais localizados próximo às superfícies endocárdicas dos ventrículos ativam efeitos reflexos similares aos provocados pelos barorreceptores arteriais. A excitação desses receptores endocárdicos diminui a frequência cardíaca e a resistência periférica. Outros receptores sensoriais foram identificados em regiões epicárdicas dos ventrículos. Embora todos esses receptores ventriculares sejam excitados por vários estímulos mecânicos e químicos, suas funções fisiológicas exatas permanecem obscuras.

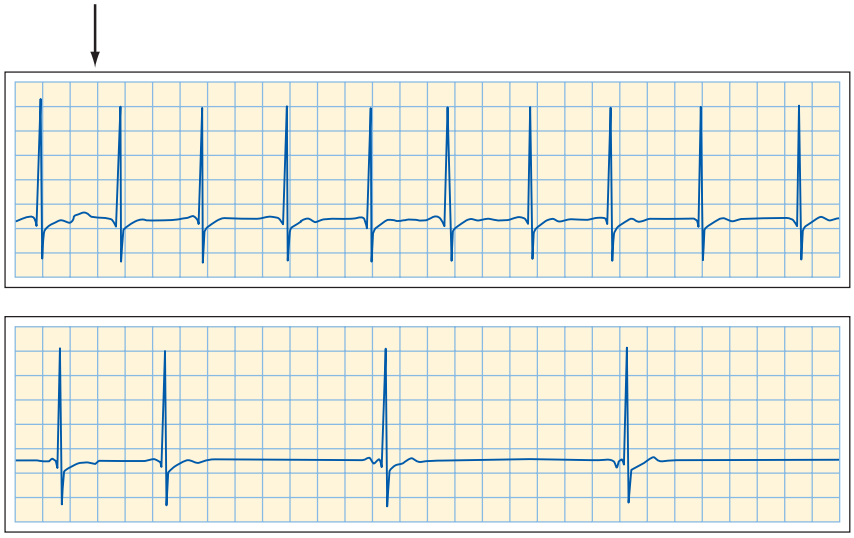
NA CLÍNICA

O eletrocardiograma na Figura 18-11 foi registrado em paciente tetraplégico que não conseguia respirar espontaneamente e necessitou de entubação traqueal e respiração artificial. Quando o cateter traqueal foi brevemente desconectado (próximo ao começo, no topo na figura) para permitir os cuidados da enfermagem, desenvolveu-se rapidamente bradicardia profunda. A frequência cardíaca do paciente era de 65 bat/min, antes que o cateter traqueal fosse desconectado. Em menos de 10 segundos após a cessação da respiração artificial sua frequência cardíaca caiu para cerca de 20 bat/min. Essa bradicardia pode ser evitada com atropina, e seu começo pôde ser retardado consideravelmente pela hiperventilação do paciente, antes de se desconectar o cateter traqueal.

REGULAÇÃO DO DESEMPENHO DO MIOCÁRDIO

Regulação Intrínseca do Desempenho do Miocárdio

Como notado antes, o coração pode iniciar seu próprio batimento na ausência de qualquer controle nervoso ou hormonal. O miocárdio pode, também, se adaptar às variações das condições hemodinâmicas pelas respostas dos mecanismos que são intrínsecos ao próprio músculo cardíaco. Por exemplo, galgos corredores, com corações desnervados, têm desempenho quase tão bom quanto os cães com a inervação intacta. Sua velocidade máxima de corrida diminuiu em apenas 5% após desnervação completa cardíaca. Nesses cães, o limiar para o aumento de quatro vezes do débito cardíaco durante a corrida é atingido principalmente pelo aumento do débito sistólico. Em condições normais, o aumento do



● **Figura 18-11.** Eletrocardiograma de homem tetraplégico de 30 anos de idade que não conseguia respirar espontaneamente e necessitou de entubação traqueal e respiração artificial. Os dois traçados são contínuos. (Modificado de Berk JL, Levy MN: Eur Surg Res 9:75, 1977.)

NA CLÍNICA

Receptores ventriculares foram implicados na gênese da **síncope vasovagal,** sensação de vertigem e breve perda da consciência que pode ser provocada pelo estresse psicológico ou ortostático. Acredita-se que os receptores ventriculares sejam estimulados pelo volume reduzido do enchimento ventricular, combinado com contração ventricular vigorosa. Na pessoa quieta e em pé, o enchimento ventricular é diminuído porque o sangue tende a se acumular nas veias do abdome e das pernas, como explicado no Capítulo 17. Consequentemente, a redução do débito cardíaco e da pressão arterial leva ao aumento generalizado da atividade neural simpática via reflexo barorreceptor (Fig. 18-5). A atividade simpática aumentada sobre o coração provoca contração ventricular vigorosa que, por sua vez, estimula os receptores ventriculares. Acredita-se que a excitação dos receptores ventriculares inicia as alterações neurais autonômicas que provocam a síncope vasovagal, combinação de bradicardia profunda, mediada pelo vago, e vasodilatação arteriolar generalizada, mediada pela redução da atividade neural simpática.

NA CLÍNICA

O coração é parcial ou completamente desnervado em várias situações clínicas: (1) um coração transplantado cirurgicamente é totalmente desnervado, embora as fibras pós-ganglionares parassimpáticas persistam; (2) a atropina bloqueia os efeitos vagais sobre o coração, e o propranolol bloqueia a influência β-adrenérgica simpática; (3) certas drogas, como a reserpina, diminuem as reservas de norepinefrina e, portanto, restringem ou abolem o controle simpático; e (4) na falha cardíaca congestiva crônica as reservas de norepinefrina são diminuídas severamente, e quaisquer influências simpáticas são atenuadas.

débito cardíaco pelo exercício é acompanhado do aumento proporcional da frequência cardíaca; o débito sistólico não se altera muito (Capítulo 19). Essa adaptação no coração desnervado não é produzida, em sua totalidade, pelos mecanismos intrínsecos; sem dúvida, catecolaminas circulantes também contribuem. Por exemplo, se um antagonista do receptor β-adrenérgico é administrado aos cães com coração desnervado seu desempenho na corrida é severamente prejudicado.

Dois mecanismos intrínsecos principais, chamados de **mecanismo de Frank-Starling** e **regulação induzida da frequência,** fazem o miocárdio capaz de se adaptar às variações das condições hemodinâmicas. O mecanismo de Frank-Starling **(Lei de Starling do coração)** é ativado em resposta às alterações do comprimento em repouso das fibras do miocárdio. A regulação induzida pela frequência é ativada pelas variações da frequência do batimento cardíaco.

Mecanismo de Frank-Starling

Cerca de um século atrás o fisiologista alemão Otto Frank e o fisiologista inglês Ernest Starling estudaram, independentemente, a resposta de corações isolados às variações da pré-carga e da pós-carga (Capítulo 16). Quando a pressão de enchimento ventricular (pré-carga) é aumentada, o volume ventricular aumenta progressivamente com o aumento da pressão, e após diversos batimentos o volume fica aumentado de forma constante. No equilíbrio, o volume de sangue ejetado pelos ventrículos (débito sistólico) em cada batimento cardíaco aumenta para igualar a maior quantidade do retorno venoso para o átrio direito.

O volume ventricular aumentado facilita a contração ventricular e torna os ventrículos capazes de bombear maior quantidade do débito sistólico. Esse aumento do débito ventricular está associado ao aumento do comprimento individual das fibras ventriculares cardíacas. O aumento do comprimento das fibras altera o desempenho cardíaco, principalmente pela alteração do número de miofilamentos e pontes cruzadas que interagem

(Capítulo 16). Evidência mais recente indica que o principal mecanismo envolve a alteração, induzida pelo estiramento, da sensibilidade dos filamentos cardíacos ao Ca^{++} (Capítulo 16). Entretanto, existe um comprimento ótimo das fibras. A pressão de enchimento demasiadamente alta que estira, até o excesso, as fibras do miocárdio pode deprimir em vez de melhorar a capacidade de bombeamento dos ventrículos.

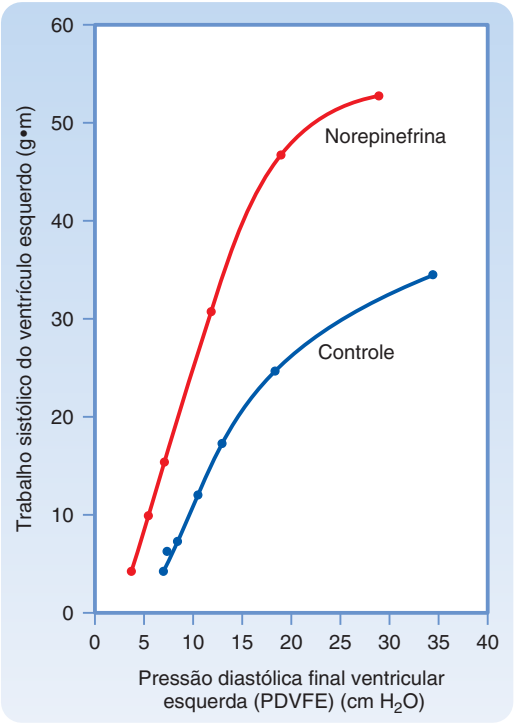
Starling também mostrou que a preparação do coração isolado poderia se adaptar às variações da força de oposição à ejeção ventricular de sangue durante a sístole (*i. e.*, pós-carga). Quando o ventrículo esquerdo se contrai ele não ejeta sangue para a aorta até que o ventrículo tenha desenvolvido pressão que exceda a pressão prevalente na aorta (Capítulo 16). A pressão aórtica, durante a ejeção ventricular, constitui, em essência, a pós-carga ventricular. Nos experimentos de Starling, a pressão arterial era controlada pelo dispositivo hidráulico no tubo que ia da aorta ascendente para o reservatório de sangue arterial, no átrio direito. O retorno venoso para o átrio direito era mantido constante pela manutenção do nível hidrostático do reservatório de sangue. Quando Starling aumentou a pressão arterial para novo nível constante o ventrículo esquerdo respondeu, de início, com aumento da pós-carga pelo bombeamento de débito sistólico diminuído. Como o retorno venoso foi mantido constante, a diminuição do débito sistólico foi acompanhada do aumento no volume diastólico ventricular, bem como do aumento do comprimento das fibras do miocárdio. Essa alteração no comprimento da fibra diastólica por fim tornou o ventrículo capaz de bombear o débito sistólico normal contra maior resistência periférica. De novo, a alteração do número de pontes cruzadas entre os filamentos grosso e fino provavelmente contribui para essa adaptação, mas o principal fator parece ser a variação da sensibilidade induzida pelo estiramento das proteínas contráteis ao Ca^{++}.

As adaptações cardíacas às alterações da frequência cardíaca também envolvem variações do volume ventricular. Durante bradicardia, por exemplo, a duração aumentada da diástole permite maior enchimento ventricular. O aumento consequente do comprimento das fibras miocárdicas aumenta o débito sistólico. Assim, a redução da frequência cardíaca pode ser completamente compensada pelo aumento no débito sistólico, e o débito cardíaco pode, por isso, permanecer constante.

Quando a compensação cardíaca envolve a dilatação ventricular, deve-se considerar como o tamanho aumentado do ventrículo afeta a geração da pressão intraventricular. De acordo com a relação de Laplace (Capítulo 17), se o ventrículo aumenta, a força requerida para cada fibra do miocárdio gerar dada pressão sistólica intraventricular que deve ser apreciavelmente maior do que a desenvolvida pelas fibras no ventrículo de tamanho normal. Assim, mais energia é requerida para o coração dilatado desempenhar dada quantidade de trabalho externo comparado com o coração de tamanho normal. Assim, a computação da pós-carga sobre as fibras contráteis miocárdicas, na parede dos ventrículos, deve considerar as dimensões ventriculares junto com a pressão intraventricular (e aórtica).

O pericárdio relativamente rígido que recobre o coração determina a relação pressão-volume nos altos níveis de pressão e volume. O pericárdio limita o volume cardíaco mesmo sob condições normais, quando o indivíduo está em repouso, e sua frequência cardíaca é lenta. Em pacientes com **insuficiência cardíaca congestiva crônica** a dilatação cardíaca sustentada e a hipertrofia podem estirar o pericárdio consideravelmente. Em tais pacientes, a limitação do enchimento cardíaco é exercida em pressões e volumes inteiramente diferentes dos encontrados em indivíduos normais.

Para acessar as variações do desempenho ventricular, o mecanismo de Frank-Starling é frequentemente representado pela família de **curvas da função ventricular.** Para construir a curva da função ventricular controle, p. ex., o volume sanguíneo é alterado dentro da faixa de valores e o trabalho do débito (*i. e.*, volume sistólico × pressão arterial média) e a pressão ventricular diastólica final são medidos a cada etapa. Observações similares são feitas, então, durante a intervenção experimental desejada. Por exemplo, a curva da função ventricular obtida durante a infusão da norepinefrina é desviada para cima e para a esquerda da curva de função ventricular-controle (Fig. 18-12). Claramente, para um dado nível de pressão diastólica final ventricular (índice da pré-carga) o ventrículo esquerdo desempenha mais trabalho, durante a infusão de norepinefrina, do que durante as condições-controle. Assim, o deslocamento para cima e para a esquerda da curva da função ventricular significa contratilidade ventricular aumentada. Inversamente, o deslocamento para baixo e para a direita indica contratilidade reduzida e tendência em direção à **insuficiência cardíaca.**



● **Figura 18-12.** Uma infusão constante de norepinefrina desloca a curva da função ventricular para a esquerda. Esse deslocamento significa aumento na contratilidade ventricular. (Redesenhado de Sarnoff SJ e cols.: Circ. Res. 8:1108, 1960.)

Balanço entre os Débitos Ventriculares Direito e Esquerdo

O mecanismo de Frank-Starling é bem descrito pela relação entre débito cardíaco e retorno venoso. Qualquer aumento súbito do débito, em um dos ventrículos, logo causa aumento do retorno venoso no outro ventrículo. O aumento consequente do comprimento da fibra diastólica, no segundo ventrículo, aumenta o débito desse ventrículo para corresponder ao débito do seu par. Dessa maneira, o mecanismo de Frank-Starling mantém o balanço preciso entre o débito dos ventrículos direito e esquerdo. Como os dois ventrículos estão dispostos em série, em um circuito fechado, qualquer pequeno desequilíbrio, se mantido, no débito dos dois ventrículos poderia ser catastrófico.

As curvas que relacionam débito cardíaco com pressão arterial média para os dois ventrículos não coincidem; a curva para o ventrículo esquerdo, em geral, se situa abaixo para o ventrículo direito (Fig. 18-13). Em pressões atriais iguais dos lados direito e esquerdo (pontos A e B) o débito ventricular direito excede o débito ventricular esquerdo. Assim, o retorno venoso ao ventrículo esquerdo (função do débito ventricular direito) excede o débito ventricular esquerdo, e o volume diastólico ventricular esquerdo e a pressão aumentam. Pelo mecanismo de Frank-Starling, o débito ventricular esquerdo assim aumenta (de B em direção a C). Apenas quando o débito dos dois ventrículos é idêntico (pontos A e C) é atingido o equilíbrio. Sob tais condições, entretanto, a pressão atrial esquerda (C) excede a pressão atrial direita (A). Essa é, precisamente, a relação que geralmente prevalece.

Regulação Induzida pela Frequência

O desempenho do miocárdio também é regulado pelas variações da frequência com que as fibras do miocárdio se contraem. Os efeitos das variações da frequência de contração sobre a força desenvolvida em contração isométrica do músculo papilar são mostrados na Figura 18-14. Inicialmente, a faixa de músculo cardíaco é estimulada a contrair uma vez a cada 20 segundos. Quando o músculo é repentinamente contraído uma vez a cada 0,63 segundo, a força desenvolvida aumenta progressivamente por diversos batimentos. Nesse novo estado estável a força desenvolvida é mais de cinco vezes maior que o maior intervalo entre as contrações. O retorno ao intervalo maior (20 segundos) tem influência oposta sobre o desenvolvimento da força.

O aumento na força desenvolvida quando o intervalo de contração é diminuído é causado pelo aumento gradual da $[Ca^{++}]_i$. Dois mecanismos contribuem para o aumento da $[Ca^{++}]$: aumento do número de despolarizações por minuto e aumento da corrente influxo de Ca^{++} por despolarização.

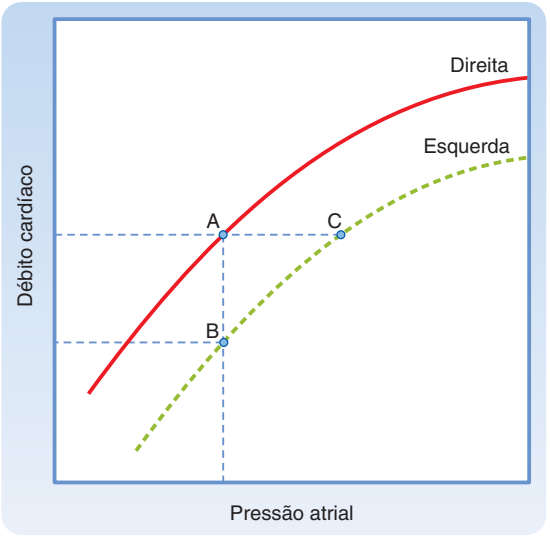
No primeiro mecanismo, o Ca^{++} entra na célula miocárdica durante cada platô do potencial de ação (Capítulo 16). Como o intervalo entre os batimentos é diminuído, o número de platôs por minuto aumenta. Embora a duração de cada potencial de ação (e de cada platô) diminua conforme o intervalo entre batimentos é reduzido, o efeito dominante do número aumentado de platôs por minuto sobre o influxo de Ca^{++} prevalece, e a $[Ca^{++}]$ aumenta.

No segundo mecanismo, como o intervalo entre os batimentos é repentinamente aumentado, a corrente de influxo de Ca^{++} (i_{Ca}) aumenta progressivamente com cada batimento sucessivo, até novo estado estável que é atingido na nova duração básica do ciclo. Em um miócito ventricular isolado o influxo de Ca^{++} para o miócito aumenta durante despolarizações sucessivas (Fig. 18-15). Tanto as grandezas aumentadas quanto a lenta inativação da i_{Ca} resultam em maior influxo de Ca^{++} para o miócito durante as últimas despolarizações do que durante a primeira. Esse maior influxo de Ca^{++} fortalece a contração.

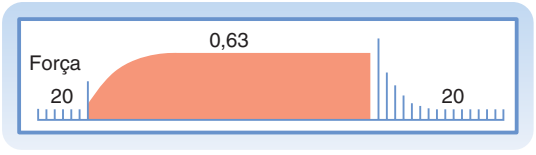
Variações transitórias nos intervalos entre os batimentos também afetam, com muita intensidade, a força de contração. Quando o ventrículo esquerdo se contrai

NA CLÍNICA

Essa pressão atrial esquerda maior que a direita é responsável pela observação de que em indivíduos com defeitos congênitos do septo atrial, quando os dois átrios se comunicam, via forame oval patente, a direção do fluxo sanguíneo em geral é da esquerda para a direita.



● **Figura 18-13.** Relações entre o débito dos ventrículos direito e esquerdo e a pressão média nos átrios direito e esquerdo, respectivamente. Em qualquer dado nível de débito cardíaco a pressão atrial média esquerda (p. ex., ponto C) excede a pressão atrial média direita (ponto A).

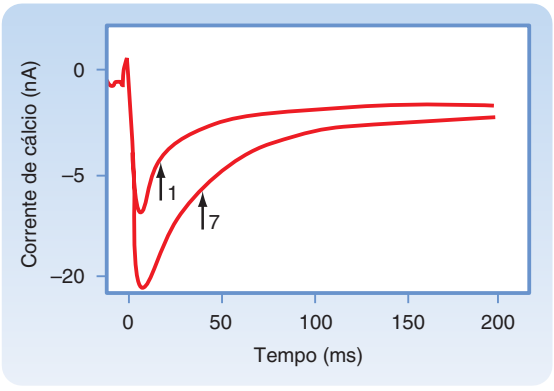


● **Figura 18-14.** Variações do desenvolvimento da força em músculo papilar isolado de gato, com intervalo entre as contrações que variam de 20 segundos a 0,63 segundo e então de volta a 20 segundos. (Redesenhado de Koch-Weser J, Blinks JR: Pharmacol Rev 15:601, 1963.)

prematuramente (Fig.18-16, batimento A), a contração prematura (extrassístole) é fraca, enquanto a contração B (contração pós-extrassístole), após a pausa compensatória, é muito forte. No sistema circulatório intacto essa resposta depende, em parte, do mecanismo de Frank-Starling. A duração inadequada do enchimento ventricular, antes do batimento prematuro, resulta em contração prematura fraca. Subsequentemente, o enchimento exagerado associado à longa pausa compensatória (Fig. 18-16, batimento B) contribui para a contração pós-extrassistólica vigorosa.

O batimento prematuro mais fraco está relacionado diretamente com esse grau de prematuridade. Assim, quanto mais precoce for o batimento prematuro, mais fraca é sua força de contração. A curva que relaciona a força de contração com o batimento prematuro com o intervalo acoplado é chamada de **curva de restituição mecânica.** A Figura 18-17 mostra a curva de restituição obtida pela variação dos intervalos acoplados dos batimentos de teste em preparação ventricular isolada.

O restabelecimento da força de contração depende do tempo de circulação intracelular do Ca^{++} nos miócitos cardíacos, durante a contração e o relaxamento. Durante o relaxamento, o Ca^{++} que se dissocia das proteínas contráteis é captado pelo retículo sarcoplasmático para liberação subsequente. Entretanto, ocorre intervalo de cerca de 500 a 800 ms antes que esse Ca^{++} fique disponível para liberação pelo retículo sarcoplasmático, em resposta à despolarização seguinte. Assim, a força do batimento prematuro é reduzida porque a duração do relaxamento precedente é insuficiente para permitir que muito do Ca^{++} captado pelo retículo sarcoplasmático volte a ficar disponível para liberação, durante o batimento prematuro. De modo inverso, o batimento pós-extrassistólico é muito mais forte que o normal devido ao maior Ca^{++} liberado pelo retículo sarcoplasmático, como resultado da quantidade relativamente maior de Ca^{++}, captada por ele, durante o tempo que levou do final do último batimento regular até o começo do batimento pós-extrassistólico.



● **Figura 18-15.** Correntes de cálcio induzidas em miócito durante a primeira e a sétima despolarizações de sequência consecutiva de despolarizações. As setas indicam a meia-vida da inativação. Notar que durante a sétima despolarização, a corrente máxima de entrada de Ca^{++} e a meia-vida da inativação foram maiores que os valores respectivos da primeira despolarização. (Modificado de Lee KS: Proc Natl Acad Sci U S A 84:3941, 1987.)

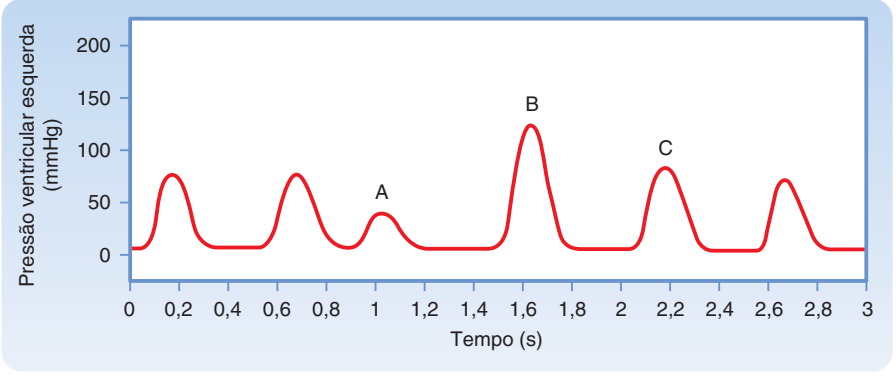
Regulação Extrínseca do Desempenho do Miocárdio

Embora um coração completamente isolado possa se adaptar bem às variações da pré-carga e da pós-carga, vários fatores extrínsecos também influenciam o coração no indivíduo. Frequentemente esses mecanismos regulatórios extrínsecos podem sobrepujar os mecanismos intrínsecos. Os fatores regulatórios extrínsecos podem ser subdivididos em componentes nervoso e químico.

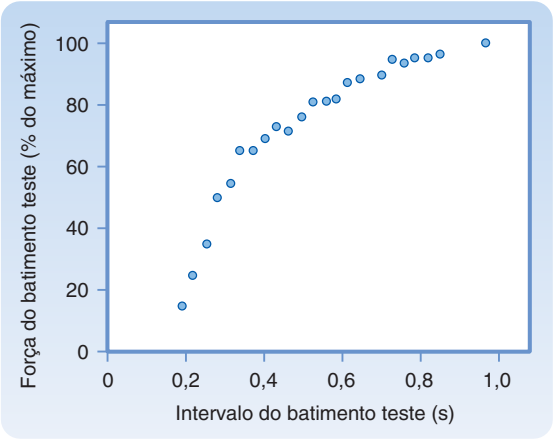
Controle Nervoso

Influência Simpática. A atividade nervosa simpática aumenta a contratilidade atrial e ventricular. As variações da contração ventricular provocada pela estimulação elétrica do gânglio estrelado esquerdo, na preparação isovolúmica do ventrículo esquerdo, são mostradas na Figura 18-18. Note que a duração da sístole é reduzida e a velocidade do relaxamento ventricular é aumentada durante as fases iniciais da diástole; esses dois efeitos auxiliam no enchimento ventricular. Para uma dada duração do ciclo cardíaco, a sístole abreviada permite mais tempo para a diástole e melhora o enchimento ventricular.

A atividade nervosa simpática também melhora o desempenho do miocárdio, alterando a dinâmica do Ca^{++} intracelular (Capítulo 16). A norepinefrina liberada neuralmente ou as catecolaminas circulantes interagem com os receptores β-adrenérgicos das membranas celulares cardíacas (Fig. 18-19). Essa interação ativa a adenil ciclase que aumenta os níveis intracelulares de AMPc (Capítulo 3). Consequentemente, as proteinocinases que promovem a fosforilação de várias proteínas são



● **Figura 18-16.** Em preparação isovolúmica de ventrículo esquerdo, a sístole ventricular prematura (batimento A) é, de modo típico, fraca, enquanto a contração pós extrassistólica (batimento B) é caracteristicamente forte e a contratilidade aumentada diminui após alguns batimentos (p. ex., contração C). (De Levy MN: Traçado não publicado.)



● **Figura 18-17.** Força gerada durante contrações prematuras em preparação de músculo ventricular isolado. O músculo foi estimulado a contrair uma vez por segundo. Periodicamente o músculo foi estimulado prematuramente. A escala, ao longo do eixo x, marca o tempo entre o batimento regular e o prematuro. O eixo y mostra a proporção entre a força contrátil do batimento prematuro e o batimento regular. (Modificado de Seed WA, Walker JM: Cardiovasc Res 22:303-1988.)

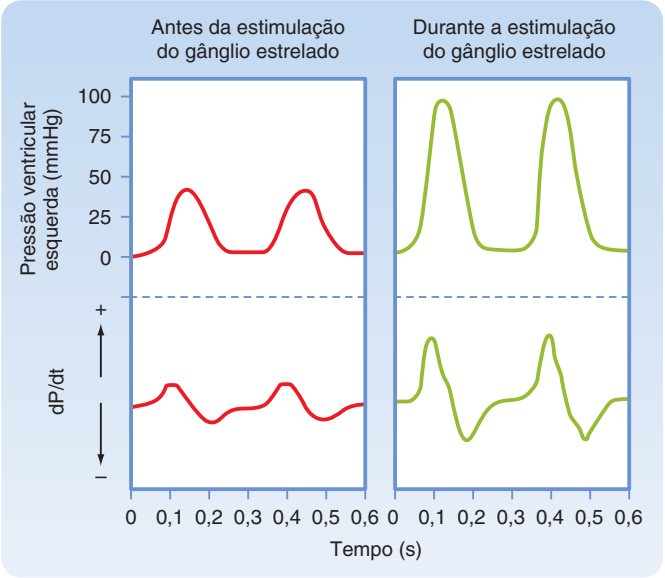
ativadas nas células do miocárdio. A fosforilação dessas proteínas facilita a recaptação do Ca^{++} pelo retículo sarcoplasmático, e a fosforilação da troponina I reduz a sensibilidade das proteínas contráteis para o Ca^{++}. Esses efeitos facilitam o relaxamento e reduzem a pressão diastólica final (Capítulo 19). A fosforilação de proteínas específicas do sarcolema também ativa os canais de Ca^{++} nas membranas das células do miocárdio.

A ativação dos canais de Ca^{++} aumenta o influxo de Ca^{++} durante cada platô do potencial de ação, e mais Ca^{++} é liberado pelo retículo sarcoplasmático em resposta a cada excitação cardíaca. A força contrátil do coração é, dessa maneira, aumentada. A Figura 18-20 mostra a correlação entre a força contrátil em estreita faixa do músculo ventricular e a $[Ca^{++}]$ livre (indicada pelo sinal de luz emitido pela aequorin) no mioplasma, à medida que concentração de isoproterenol (agonista β-adrenérgico) é aumentada.

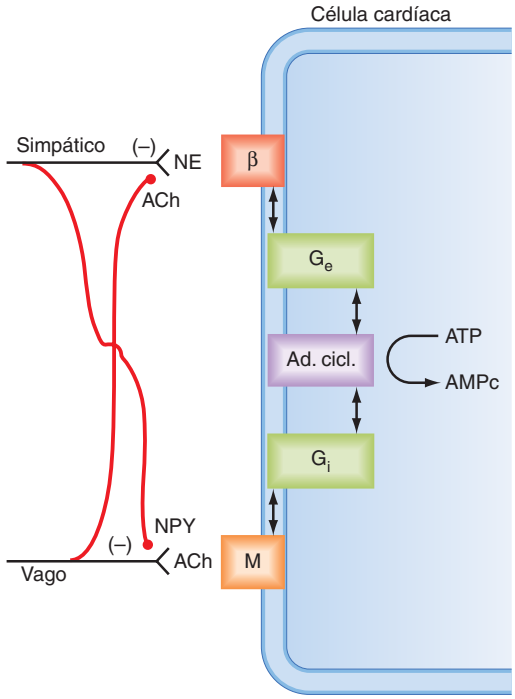
O efeito total da atividade simpática cardíaca aumentada, em animais intactos, pode ser mais bem apreciada em termos de curvas da família da função ventricular. Quando a frequência da estimulação elétrica aplicada no gânglio estrelado esquerdo aumenta, a curva da função ventricular se desloca progressivamente para a esquerda. As alterações são paralelas às produzidas pela infusão de norepinefrina (Fig. 18-12). Assim, para qualquer dada pressão diastólica ventricular esquerda final o ventrículo pode desempenhar mais trabalho à medida que a atividade neural simpática é aumentada.

Influência Parassimpática. Os nervos vagos inibem o marca-passo cardíaco, o miocárdio atrial e a condução do tecido AV. Os nervos vagos também deprimem o miocárdio ventricular, mas os efeitos são menos pronunciados que nos átrios. Nas preparações isovolúmicas de ventrículo esquerdo a estimulação vagal diminui o pico da pressão ventricular esquerda, a velocidade máxima do desenvolvimento da pressão (dP/dt) e a redução máxima da queda da pressão durante a diástole (Fig. 18-21). Nas preparações com bombeamento cardíaco a curva da função ventricular se desloca para a direita durante a estimulação vagal.

Pelo menos dois mecanismos são subjacentes aos efeitos vagais sobre o miocárdio ventricular. Primeiro, a ACh liberada pelas terminações do nervo vago pode interagir com receptores muscarínicos na membrana celular cardíaca (Fig. 18-19). Essa interação inibe a adenil ciclase, que diminui, consequentemente, o $[AMPc]_i$ e, assim, diminui o aumento dependende de AMPc da contratilidade. Segundo, a ACh liberada das terminações vagais também pode inibir a liberação de norepinefrina pelas terminações nervosas simpáticas vizinhas (Fig. 18-19). Assim, a atividade vagal pode diminuir, em parte, a contratilidade ventricular pelo antagonismo a quaisquer efeitos estimulatórios que, concomitantes à atividade simpática, possam ser exercidos sobre a contratilidade ventricular. Do mesmo modo, nervos simpá-



● **Figura 18-18.** Em preparação isovolúmica de ventrículo esquerdo, a estimulação dos nervos simpáticos cardíacos provoca aumento substancial do pico de pressão ventricular esquerdo e na velocidade máxima de aumento e queda da pressão intraventricular (dP/dt). (De Levy MN: Traçado não publicado.)



● **Figura 18-19.** Mecanismos interneuronais e intracelulares responsáveis pelas interações entre os sistemas simpático e parassimpático no controle neural da função cardíaca. ACh, acetilcolina; Ad cicl., Adenil ciclase; β, receptor β-adrenérgico; G_e e G_i, proteínas G estimulatória e inibitória; M, receptor muscarínico; NE, norepinefrina; NPY, neuropeptídeo Y. (De Levy MN: Em Kulbertus HE, Frank G [eds]: Neurocardiology. Mt. Kisco, NY, Futura, 1988.)

ticos liberam norepinefrina e certos neuropeptídeos, incluindo o neuropeptídeo Y (NPY). O NPY inibe a liberação de ACh pelas fibras vagais vizinhas (Fig. 18-19).

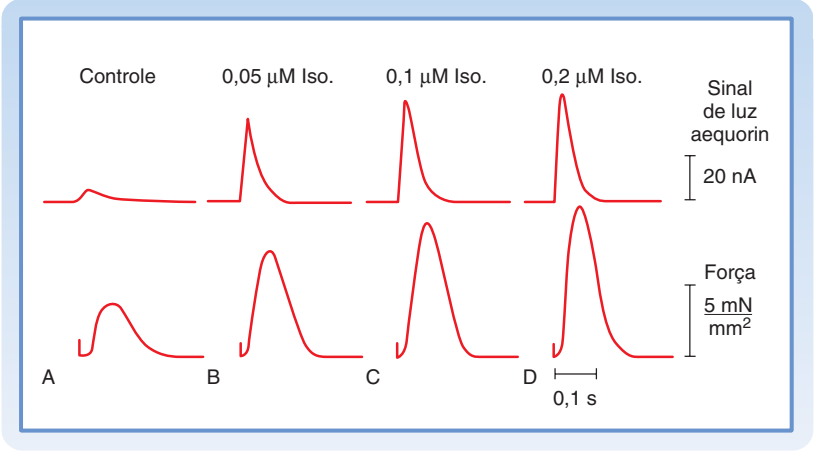
Controle Químico

Hormônios Suprarrenomedulares. A medula suprarrenal é essencialmente um componente do sistema nervoso autônomo (Capítulos 11 e 42). O principal hormônio secretado pela medula suprarrenal é a epinefrina; alguma norepinefrina também é liberada. A intensidade de secreção dessas catecolaminas pela medula suprarrenal é regulada por mecanismos que controlam a atividade do sistema nervoso simpático. Assim, as concentrações de catecolaminas, no sangue, aumentam sob as mesmas condições que ativam o sistema nervoso simpático. Entretanto, os efeitos cardiovasculares das catecolaminas circulantes são provavelmente mínimos, nas condições normais. Além disso, as variações pronunciadas da contratilidade do miocárdio, vistas com o exercício, por exemplo, são mediadas em sua maior parte pela norepinefrina liberada para fibras nervosas simpáticas cardíacas, em vez de pelas catecolaminas liberadas pela medula suprarrenal.

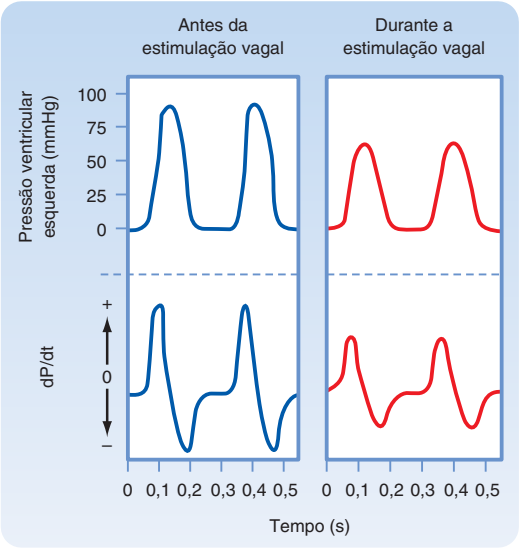
Hormônios Suprarrenocorticais. Como os esteroides suprarrenocorticais influenciam a contratilidade do miocárdio ainda é controverso. O músculo cardíaco removido de animais suprarrenoectomizados e colocado em banho para tecidos é mais suscetível à fadiga, em resposta à estimulação, que o músculo cardíaco obtido de animais normais. Em algumas espécies, entretanto, os hormônios suprarrenocorticais aumentam a contratilidade. Além disso, o glicocorticoide hidrocortisona potencializa os efeitos cardiotônicos das catecolaminas. Essa potencialização é mediada, em parte, pela capacidade dos esteroides suprarrenocorticais de inibir os mecanismos de captação das catecolaminas extraneuronais.

Hormônios Tireoideos. Os hormônios tireoideos melhoram a contratilidade do miocárdio. A intensidade da hidrólise do ATP e a captação de Ca^{++}, pelo retículo sarcoplasmático, ficam aumentadas no hipertireoidismo experimental; os efeitos opostos ocorrem no hipotireoidismo. Hormônios tireoideos aumentam a síntese cardíaca de proteína, e essa resposta leva à hipertrofia cardíaca. Esses hormônios também afetam a composição das isoenzimas de miosina no músculo cardíaco. Pelo aumento de isoenzimas com a maior atividade ATPase os hormônios tireoideos aumentam a contratilidade cardíaca.

As alterações cardiovasculares na disfunção tireoidea também dependem de mecanismos indiretos. A hiperatividade tireoidea aumenta o metabolismo corporal básico que, como resposta, provoca vasodilatação arteriolar. A redução consequente da resistência periférica total aumenta o débito cardíaco, como explicado no Capítulo 19.



● **Figura 18-20.** Efeitos de várias concentrações de isoproterenol (Iso) sobre o sinal de luz de aequorin (em nA) e força contrátil (em mN/mm^2), no músculo ventricular de rato, injetado com aequorin. O sinal de luz da aequorin reflete as mudanças instantâneas da $[Ca^{++}]$ intracelular. (Modificado de Kurihara S, Konishi M: Pflügers Arch 409: 427, 1987.)



● **Figura 18-21.** Em preparação isovolúmica de ventrículo esquerdo, quando o ventrículo é estimulado com frequência constante, a estimulação vagal diminui o pico da pressão ventricular esquerda e diminui a velocidade máxima de aumento e queda da pressão (dP/dt). (De Levy MN: Traçado não publicado.)

NA CLÍNICA

Problemas cardiovasculares são comuns na insuficiência suprarrenocortical (doença de Addison). O volume sanguíneo tende a cair, o que pode levar a grave hipotensão e colapso cardiovascular, a chamada crise addisoniana (Capítulo 42).

Insulina. A insulina tem efeito positivo inotrópico sobre o coração. O efeito da insulina é evidente mesmo quando é evitada a hipoglicemia pela infusão de glicose e quando os receptores β-adrenérgicos são bloqueados. De fato, o efeito inotrópico positivo da insulina é potencializado pelos antagonistas dos receptores β-adrenérgicos. A contratilidade aumentada não pode ser explicada satisfatoriamente pelo aumento concomitante do transporte de glicose nas células miocárdicas.

Glucagon. O glucagon tem potentes efeitos inotrópicos e cronotrópicos-positivos sobre o coração. Esse hormônio endógeno provavelmente não é importante na regulação normal do sistema cardiovascular, mas tem sido usado na clínica para aumentar o desempenho cardíaco. Os efeitos do glucagon sobre o coração e certos efeitos metabólicos são similares aos das catecolaminas. Glucagon e catecolaminas ativam a adenil ciclase para aumentar os níveis miocárdicos de AMPc. As catecolaminas ativam a adenil ciclase por interagirem com receptores β-adrenérgicos, mas o glucagon ativa essa enzima por mecanismo diferente. Contudo, o aumento no AMPc aumenta o influxo de Ca^{++} pelos canais de Ca^{++} no sarcolema, e facilita a liberação e a captação de Ca^{++} pelo retículo sarcoplasmático, como fazem as catecolaminas.

NO NÍVEL CELULAR

O hormônio tireoideo exerce suas ações cardíacas por duas vias, genômica e não-genômica. A via genômica envolve a interação da tiroxina (T_3) com os receptores nucleares que regulam a transcrição dos genes responsivos ao T_3. No hipertireoidismo ocorre aumento do RNAm pelas proteínas dos miócitos cardíacos envolvidas na regulação da [Ca^{++}] (SERCA, canal de riodina) e proteínas contráteis (cadeia pesada da miosina, actina, troponina I). Consequentemente, as velocidades de contração e de relaxamento aumentam, bem como a hidrólise do ATP e o consumo de O_2. Há uso menos eficiente do ATP e maior perda fracional de calor no estado hipertireoideo. Se não for tratado, o hipertireoidismo severo pode resultar em insuficiência cardíaca.

NA CLÍNICA

A atividade cardíaca fica diminuída em pacientes com função tireoidea inadequada (hipotireoidismo). O inverso é verdadeiro, em pacientes com hiperatividade das glândulas tireoides (hipertireoidismo). Caracteristicamente, os pacientes hipertireoideos apresentam taquicardia, débito cardíaco elevado e arritmias, como a fibrilação atrial. Em sujeitos hipertireoideos a atividade neural simpática pode estar aumentada, ou a sensibilidade do coração para tal atividade pode estar acentuada. Estudos mostraram que o hormônio tireoideo aumenta a densidade de receptores β-adrenérgicos no tecido cardíaco (ver, também, Capítulo 41). Em animais experimentais, as manifestações cardiovasculares do hipertireoidismo podem ser estimuladas pela administração de excesso de tiroxina.

Hormônios da Hipófise Anterior. Os distúrbios cardiovasculares, no hipopituitarismo, são realizados em grande parte por deficiências associadas das funções suprarrenocorticais e tireoideas. O hormônio do crescimento afeta o miocárdio pelo menos em combinação com a tiroxina. Em animais hipofisectomizados o hormônio do crescimento, sozinho, tem pequeno efeito sobre o coração deprimido, enquanto a tiroxina, por si mesma, restaura o desempenho cardíaco adequado sob condições basais. Entretanto, quando o volume sanguíneo ou a resistência periférica está aumentada, a tiroxina sozinha não restabelece a função cardíaca adequada, mas a combinação do hormônio de crescimento com a tiroxina restabelece o desempenho cardíaco normal. Em certos modelos animais de insuficiência cardíaca a administração do hormônio de crescimento, sozinho, aumenta o débito cardíaco e a contratilidade miocárdica.

Gases Sanguíneos

Foram descritas alterações no desempenho cardíaco como resultado da estimulação de quimiorreceptores periféricos e centrais. Esses efeitos, em geral, predominam. Entretanto, ocorrem efeitos diretos do O_2 e do CO_2 sobre o miocárdio.

Oxigênio. A hipóxia tem efeito bifásico sobre o desempenho do miocárdio. A hipóxia leve estimula o desempenho, mas a hipóxia mais severa o diminui porque o metabolismo oxidativo é limitado.

Dióxido de Carbono e Acidose. O aumento da P_{CO_2} (↓pH) tem efeito depressivo direto sobre o coração. Esse efeito é mediado pelas variações do pH intracelular.

A redução do pH intracelular, induzido pelo aumento da P_{CO_2}, diminui a quantidade de Ca^{++} liberado pelo retículo sarcoplasmático em resposta à excitação. O pH reduzido diminui também a sensibilidade dos miofilamentos no Ca^{++}. Os aumentos do pH intracelular têm efeito oposto; isto é, eles melhoram a sensibilidade ao Ca^{++}.

REGULAÇÃO DA CIRCULAÇÃO PERIFÉRICA

A circulação periférica está, essencialmente, sob dois controles: central, por meio do sistema nervoso, e local, pelas condições dos tecidos, ao redor dos vasos sanguíneos. A importância relativa desses dois mecanismos de controle varia nos diferentes tecidos (Capítulo 17).

As arteríolas participam da regulação da intensidade do fluxo sanguíneo em todo o corpo. Esses vasos oferecem maior resistência ao fluxo do sangue bombeado para os tecidos pelo coração e, assim, são importantes na manutenção da pressão arterial. As paredes desses vasos de resistência são compostos, em grande parte, de fibras de músculo liso, que permitem que o diâmetro da luz do vaso varie. Quando esse músculo liso se contrai fortemente as células de revestimento endotelial se dobram para a luz, obliterando por completo a luz vascular. Quando o músculo liso está completamente relaxado a luz vascular fica dilatada maximalmente. Alguns vasos de resistência estão fechados em qualquer momento. Além disso, o músculo liso, nesses vasos, fica parcialmente contraído (o que contribui para o tônus desses vasos). Se todos os vasos de resistência do corpo se dilatarem simultaneamente, a pressão arterial cairia precipitadamente.

O músculo liso vascular controla a resistência periférica total, o tônus arterial e venoso e a distribuição do fluxo sanguíneo pelo corpo. As propriedades do músculo liso vascular são discutidas no Capítulo 14. Nas seções seguintes é revisto o controle intrínseco e o extrínseco do tônus do músculo liso vascular, e assim é revista a perfusão para os tecidos periféricos.

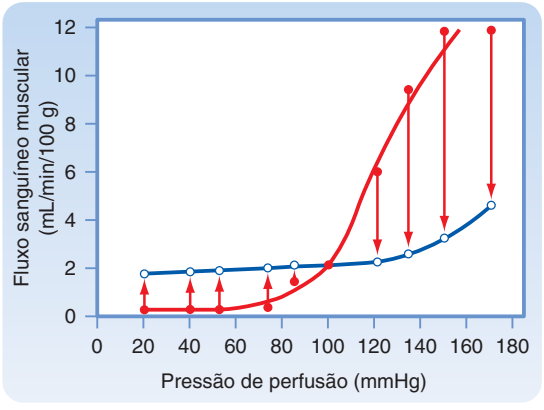
Controle Local ou Intrínseco do Fluxo Sanguíneo Periférico

Auto-regulação e Regulação Miogênica

Em certos tecidos o fluxo sanguíneo é ajustado à atividade metabólica existente no tecido. Além disso, quando o metabolismo tecidual está estável, variações da pressão de perfusão (pressão arterial) provocam alteração da resistência vascular que tende a manter o fluxo sanguíneo constante. Esse mecanismo, ilustrado no gráfico da Figura 18-22, é comumente referido como **autorregulação do fluxo sanguíneo.** Quando a pressão é de modo abrupto aumentada ou diminuída a partir do controle da pressão de 100 mmHg o fluxo aumenta ou diminui, respectivamente. Entretanto, mesmo com a pressão mantida nesse novo nível o fluxo sanguíneo retorna em direção ao nível de controle dentro de 30 a 60 segundos. Acima da faixa da pressão de 20 a 120 mmHg o fluxo, no estado estável, é relativamente constante. O cálculo da resistência hidráulica (pressão/fluxo) ao longo do leito vascular, durante a condição de estado estável, mostra que a resistência dos vasos se contrai com elevação da pressão de perfusão, mas se dilata com a redução da pressão de perfusão. Essa resposta

NO NÍVEL CELULAR

Os receptores de canais com potencial transitório (TRP) têm sido implicados no mecanismo miogênico. Esses canais são homólogos em mamíferos do gene da *Drosophila melanogaster* que, quando mutados, só permitem resposta transitória a estímulo mantido por luz. A resposta vasoconstritora, induzida por pressão na artéria (resposta miogênica), parece ter a seguinte via de sinalização: pressão → atividade da fosfolipase C aumentada → síntese de diacilglicerol → ativação do canal de TRP → despolarização do músculo liso e abertura dos canais de Ca^{++} tipo L que aumentam a $[Ca^{++}]$ e o tônus muscular. Isso é um meio para a regulação da resistência vascular. Outros tipos de canais TRP têm sido propostos como participantes da hipertensão pulmonar hipóxica crônica e da vasoconstrição causada pelo agonista α-adrenérgico norepinefrina.



● **Figura 18-22.** Relação fluxo-pressão no leito vascular do músculo esquelético. Os círculos cheios representam os fluxos obtidos imediatamente após variações abruptas da pressão de perfusão do nível de controle (ponto onde as linhas se cruzam). Os círculos abertos representam o fluxo no estado estável obtido com a nova pressão de perfusão. (Redesenhado de Jones RD, Berne RM: Circ Res 14:126, 1964.)

à pressão de perfusão é independente do endotélio, porque é idêntica em vasos intactos e em vasos desprovidos de endotélio. De acordo com o mecanismo miogênico, o músculo liso vascular se contrai em resposta ao aumento da diferença da pressão através da parede do vaso sanguíneo (pressão transmural), e relaxa em resposta à diminuição da pressão transmural. Os mecanismos sinalizadores, que permitem a distensão do vaso para promover a contração, são desconhecidos. Entretanto, como tem sido demonstrado que o estiramento do músculo liso vascular aumenta a $[Ca^{++}]$ e a pressão transmural, acredita-se que ele ative os canais de Ca^{++} da membrana.

Em indivíduos normais, a pressão arterial é mantida em nível constante via reflexo barorreceptor. Assim, o mecanismo miogênico pode desempenhar pequeno papel na regulação do fluxo sanguíneo em tecidos sob condições normais. Entretanto, quando a pessoa muda da posição deitada para de pé a pressão transmural aumenta nas extremidades inferiores e os vasos précapilares se contraem em resposta ao estiramento imposto.

Regulação Mediada pelo Endotélio

Como descrito no Capítulo 17, o endotélio que reveste os vasos produz várias substâncias que podem relaxar (p. ex., óxido nítrico) ou contrair (p. ex., angiotensina II e endotelina) o músculo liso vascular. Dessa forma, o endotélio pode desempenhar papel importante na regulação do fluxo sanguíneo em leitos vasculares específicos.

Regulação Metabólica

A atividade metabólica de um tecido governa o fluxo sanguíneo por esse tecido. Qualquer intervenção que resulte em suprimento inadequado de O_2 leva à formação de metabólitos vasodilatadores que são liberados do tecido e atuam localmente para dilatar os vasos de resistência. Quando a intensidade metabólica do tecido aumenta ou a oferta de O_2 ao tecido diminui, mais substâncias vasodilatadoras são liberadas (Capítulo 17).

Substâncias Candidatas a Vasodilatadoras. Muitas substâncias têm sido propostas como mediadoras da vasodilatação metabólica. Alguns dos vasodilatadores inicialmente sugeridos foram o ácido lático, o CO_2 e o H^+. Entretanto, a diminuição da resistência vascular causada pelas concentrações supranormais desses vasodilatadores é muito menor que a dilatação vista quando a atividade metabólica é aumentada fisiologicamente.

Alterações da P_{O_2} podem modificar o estado contrátil do músculo liso. O aumento da P_{O_2} promove a contração; sua diminuição promove o relaxamento. Entretanto, medidas da P_{O_2}, nos vasos de resistência, indicam que acima de larga faixa de valores da P_{O_2} (11 a 343 mmHg) a P_{O_2} e o diâmetro arteriolar não são bem correlacionados. Assim, as variações observadas no diâmetro arteriolar são mais compatíveis com a liberação de metabólito vasodilatador do tecido do que com o efeito direto da P_{O_2} sobre o músculo liso vascular.

Os íons potássio, os íons fosfato inorgânicos e a osmolaridade do fluido intersticial também podem induzir à vasodilatação. Tanto K^+ quanto o fosfato são liberados, e a osmolaridade é aumentada durante a contração do músculo esquelético. Portanto, esses fatores podem contribuir para a hiperemia ativa (fluxo sanguíneo aumentado, causado pelo aumento da atividade tecidual). Entretanto, aumentos significativos da concentração de fosfato e da osmolaridade não são sempre observados durante a contração muscular, e eles podem aumentar o fluxo sanguíneo apenas transitoriamente. Portanto, provavelmente não medeiam a vasodilatação observada durante a atividade muscular. O potássio é liberado no início da contração do músculo esquelético ou com o aumento na atividade do músculo cardíaco. Assim, a liberação de K^+ poderia iniciar a redução inicial da resistência vascular, observada em resposta ao exercício físico ou ao trabalho cardíaco aumentado. Entretanto, a liberação de K^+ não é sustentada, ainda que a dilatação arteriolar continuada persista durante todo o período de atividade muscular aumentada. Além disso, o sangue venoso reoxigenado obtido da atividade dos músculos cardíacos e esqueléticos ativos não promove vasodilatação quando esse sangue é infundido no leito vascular testado. É improvável que a oxigenação do sangue venoso altere seu conteúdo de K^+ ou de fosfato ou sua osmolaridade e, assim, neutralize seu efeito vasodilatador. Portanto, agentes que não o K^+ devem mediar a vasodilatação associada à atividade metabólica do tecido.

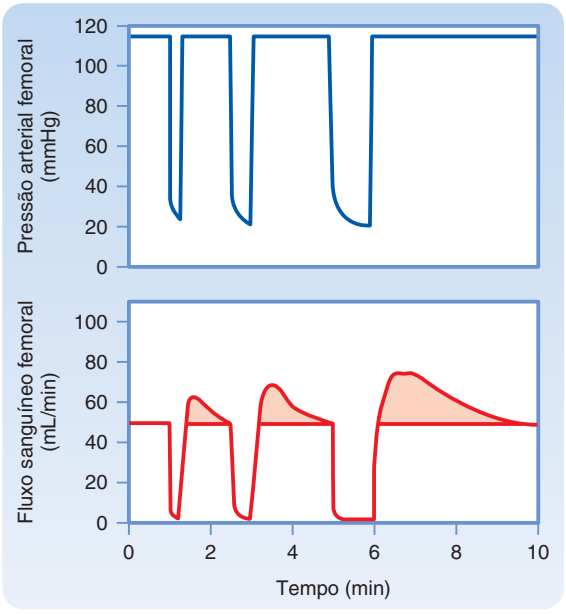
A adenosina, que contribui com a regulação do fluxo sanguíneo coronário, pode também participar do controle dos vasos de resistência do músculo esquelético. Além disso, algumas prostaglandinas podem ser importantes mediadores vasodilatadores em certos leitos vasculares. Assim, muitos candidatos podem ser propostos como mediadores da vasodilatação metabólica, e a contribuição relativa de cada um permanece para ser determinada.

Tônus Vascular Basal. O controle metabólico da resistência vascular, pela liberação de substância vasodilatadora, requer a existência do tônus vascular basal. A atividade tônica no músculo liso vascular é facilmente demonstrável, mas em contraste com o tônus do músculo esquelético é independente do sistema nervoso. Dessa forma, alguns fatores metabólicos devem ser responsáveis pela manutenção desse tônus. Os seguintes fatores podem estar envolvidos: (1) a resposta miogênica ao estiramento, imposto pela pressão sanguínea, (2), a alta P_{O_2} do sangue arterial ou (3) a presença de Ca^{++}.

Hiperemia Reativa. Se o influxo arterial, para o leito vascular, for interrompido temporariamente o fluxo sanguíneo, após a liberação da oclusão, excede imediatamente o fluxo que prevalecia antes da oclusão e, de forma gradual, o fluxo retorna ao nível-controle. Esse aumento do fluxo sanguíneo é chamado de hiperemia reativa. Este tipo de experimento fornece evidência para a existência de fator metabólico local que regula o fluxo sanguíneo tecidual.

No experimento mostrado na Figura 18-23 o fluxo sanguíneo pela perna foi interrompido pelo pinçamento da artéria femoral por 15, 30 e 60 segundos. A liberação, após 60 segundos de oclusão, resultou em pico de fluxo sanguíneo que foi 70% maior que o fluxo-controle, e o fluxo retornou ao nível controle dentro de 110 segundos.

Dentro de limites, o fluxo sanguíneo e, em especial, a duração da hiperemia reativa são proporcionais à duração da oclusão (Fig. 18-23). Se o membro for exercitado durante o período da oclusão, a hiperemia rea-



● **Figura 18-23.** Hiperemia reativa no membro posterior após 15, 30 e 60 segundos de oclusão da artéria femoral. (De Berne RM: Observações não publicadas.)

tiva é aumentada. Essas observações e a relação íntima que existe entre a atividade metabólica e o fluxo sanguíneo, em leito não ocluído, são consistentes com o mecanismo metabólico da regulação local do fluxo sanguíneo tecidual.

Coordenação da Dilatação Arterial e Arteriolar. Quando o músculo liso vascular arteriolar relaxa em resposta aos metabólitos vasodilatadores, cuja liberação é causada pela diminuição da proporção do suprimento de O_2 para a demanda de O_2 do tecido, a resistência pode diminuir concomitantemente nas pequenas artérias localizadas acima e que alimentam essas arteríolas. O resultado é o fluxo sanguíneo maior que o produzido pela dilatação arteriolar isolada. Existem dois mecanismos possíveis para essa coordenação das dilatações arterial e arteriolar. Primeiro, a vasodilatação dos microvasos pode ser propagada, e quando a dilatação é iniciada nas arteríolas ela pode se propagar ao longo dos vasos a partir das arteríolas, de volta para as pequenas artérias. Segundo, a dilatação mediada pelos metabólitos das arteríolas acelera o fluxo sanguíneo nas artérias alimentadoras. Essa maior velocidade do fluxo sanguíneo aumenta o estresse sobre o endotélio arterial que, por sua vez, pode induzir à vasodilatação pela liberação de óxido nítrico.

NA CLÍNICA

Doenças na parede dos vasos podem levar à obstrução das artérias, e sintomas chamados de claudicação intermitente aparecem quando a doença arterial ocorre nas pernas. Os sintomas consistem em dor nas pernas quando o sujeito caminha ou sobe escadas, e a dor cessa pelo repouso. A doença é chamada de tromboangina obliterante e ocorre mais frequentemente em homens que fumam. Com caminhada mínima, os vasos de resistência ficam maximalmente dilatados pela liberação local dos metabólitos; quando a demanda do O_2 pelos músculos aumenta com a caminhada mais rápida, o fluxo sanguíneo não pode aumentar o suficiente para atender às necessidades musculares por O_2, e a dor é causada pela resultante isquemia muscular.

Controle Extrínseco do Fluxo Sanguíneo Periférico

Vasoconstrição Neural Simpática

Diversas regiões no bulbo raquidiano influenciam a atividade cardiovascular. A estimulação do bulbo dorso lateral (região pressora) provoca vasoconstrição, aceleração cardíaca e aumento da contratilidade miocárdica. A estimulação de centros cerebrais, caudais e ventromediais à região pressora diminui a pressão arterial. Essa área depressora exerce seu efeito pela inibição direta de regiões espinais e pela inibição da região pressora bulbar. Essas áreas não são centros verdadeiramente anatômicos, nos quais um grupo discreto de células é discernível, mas constituem centros "fisiológicos".

As regiões cerebroespinais vasoconstritoras são ativas tonicamente. Estímulos reflexos ou humorais que aumentam essa atividade aumentam a frequência dos impulsos que atingem os ramos terminais neurais nos vasos. O neuro-hormônio constritor (norepinefrina) é liberado por esses terminais para exercer efeito constritor α-adrenérgico sobre os vasos de resistência. A inibição das áreas vasoconstritoras diminui a frequência dos impulsos nas fibras nervosas eferentes, e resulta vasodilatação. Assim, a regulação neural da circulação periférica é produzida, em sua maior parte, pela variação da frequência de impulsos nos nervos simpáticos para os vasos sanguíneos. A secção cirúrgica de nervos simpáticos para uma extremidade abole o tônus vascular simpático e, por isso, aumenta o fluxo sanguíneo. Com o tempo, o tônus vascular é recuperado pelo aumento do tônus basal (intrínseco).

As regiões pressora e depressora podem apresentar variações rítmicas mantidas da atividade tônica, que são manifestadas como oscilações da pressão arterial. Algumas mudanças rítmicas **(ondas de Traube-Hering)** ocorrem na frequência da respiração e são causadas pela flutuação cíclica dos impulsos simpáticos para os vasos de resistência. Outras flutuações da atividade simpática **(ondas de Mayer)** ocorrem com frequência menor que a respiratória.

Influência da Constrição Simpática sobre a Resistência e a Capacitância Vascular

Fibras vasoconstritoras do sistema nervoso simpático suprem as artérias, arteríolas e veias; a influência neural sobre os vasos maiores é muito menor do que sobre as arteríolas e as pequenas artérias. Os vasos de capacidade (veias) respondem mais à estimulação neural simpática do que os vasos de resistência; os vasos de capacitância se contraem maximalmente com frequência menor de estimulação do que os vasos de resistência. Entretanto, nos vasos de capacitância faltam os receptores β-adrenérgicos, e eles respondem menos aos metabólitos vasodilatadores. A norepinefrina é o

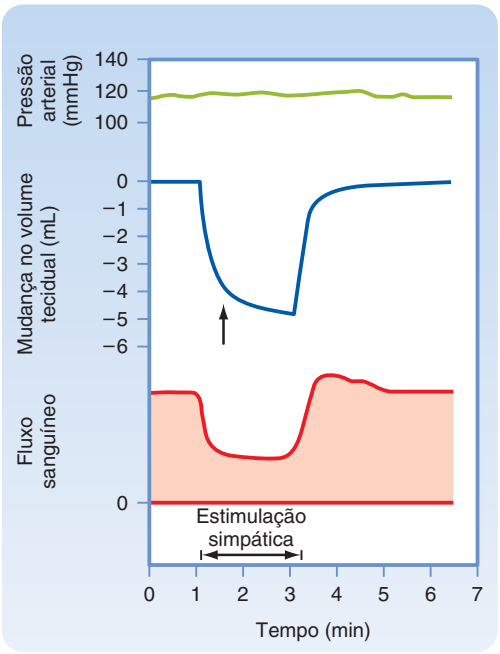
neurotransmissor liberado pelas terminações nervosas simpáticas nos vasos sanguíneos. Fatores tais como os hormônios circulantes e, em especial, as substâncias liberadas localmente medeiam a liberação de norepinefrina pelos terminais nervosos.

A resposta da resistência e da capacitância dos vasos à estimulação de fibras simpáticas é mostrada na Figura 18-24. Quando a pressão arterial é mantida constante, a estimulação de fibras simpáticas reduz o fluxo sanguíneo (constrição dos vasos de resistência) e diminui o volume sanguíneo do tecido (constrição dos vasos de capacitância). A constrição dos vasos de resistência estabelece novo equilíbrio das forças responsáveis pela filtração e absorção através da parede capilar (Capítulo 17).

Além das variações ativas (contração e relaxamento do músculo liso vascular) do calibre do vaso, variações passivas também são causadas pelas alterações da pressão intraluminal. O aumento da pressão intraluminal distende os vasos e a diminuição reduz o calibre dos vasos, como consequência da retração elástica das paredes vasculares.

No tônus vascular basal, cerca de um terço do volume sanguíneo do tecido pode ser mobilizado quando os nervos simpáticos são estimulados em frequências fisiológicas. O tônus basal é muito baixo nos vasos de capacitância; se esses vasos forem desnervados experimentalmente, os aumentos do volume provocados pelas doses máximas de ACh serão pequenos. Assim, no tônus vascular basal o volume sanguíneo é próximo ao volume sanguíneo máximo do tecido. Mais sangue pode ser mobilizado dos vasos de capacitância da pele do que os no músculo. Essa disparidade depende, em parte, da maior sensibilidade dos vasos da pele à estimulação simpática, mas também, em parte, devido ao tônus basal ser menor nos vasos da pele do que nos vasos musculares. Por isso, na ausência de influência neural os vasos de capacitância da pele contêm mais sangue do que os vasos de capacitância musculares.

Estímulos fisiológicos mobilizam sangue dos vasos de capacitância. Por exemplo, durante o exercício físico a ativação de fibras nervosas simpáticas contrai as veias periféricas e, assim, aumenta a pressão cardíaca de enchimento. Na hipotensão arterial (como na hemorragia), os vasos de capacitância se contraem e corrigem a pressão venosa central diminuída associada à perda de sangue.



● **Figura 18-24.** Efeito da estimulação dos nervos simpáticos (2 Hz) sobre o fluxo sanguíneo e volume tecidual do membro inferior. A seta mostra a variação da inclinação da curva de volume tecidual no ponto em que a diminuição do volume é causada pelo esvaziamento da capacitância vascular e a perda do fluido extravascular se torna evidente. A diminuição abrupta no volume tecidual é causada pelo movimento do sangue para fora dos vasos de capacitância e para fora do membro inferior. O último e lento declínio progressivo do volume (para a direita da *seta*) foi causado pelo fluido extravascular se movendo para capilares e saindo do tecido. A perda de fluido tecidual resulta em queda da pressão capilar hidrostática, secundária à constrição dos vasos de resistência. (De Mellander S: Acta Physiol Scand Suppl 50 [176]:1, 1960.)

Influência Neural Parassimpática

As fibras eferentes da divisão craniana do sistema nervoso parassimpático inervam os vasos sanguíneos da cabeça e de algumas vísceras, enquanto as fibras da divisão sacral inervam vasos sanguíneos da genitália, bexiga e intestino grosso. O músculo esquelético e a pele não recebem inervação parassimpática. O efeito das fibras colinérgicas sobre a resistência vascular total é pequeno porque apenas uma proporção pequena dos vasos de resistência do corpo recebe fibras parassimpáticas.

A estimulação de fibras parassimpáticas para as glândulas salivares induz vasodilatação acentuada. O polipeptídeo vasodilatador bradicinina, formado localmente a partir da ação de uma enzima sobre o substrato das proteínas plasmáticas nos linfáticos glandulares, medeia essa vasodilatação. A bradicinina é formada em outras glândulas exócrinas, tais como as lacrimais e sudoríparas. Sua presença no suor pode ser parcialmente responsável pela dilatação dos vasos sanguíneos cutâneos.

Fatores Humorais

Epinefrina e norepinefrina exercem efeito potente sobre os vasos sanguíneos periféricos. No músculo esquelético, baixas concentrações de epinefrina dilatam os vasos de resistência (efeito β-adrenérgico), mas as altas concentrações produzem constrição (efeito α-adrenér-

NA CLÍNICA

No choque hemorrágico, os vasos de resistência se contraem e, assim, contribuem para a manutenção da pressão arterial normal. Com a hipotensão arterial, a constrição arterial intensificada também leva à pequena mobilização de sangue do tecido, devido à retração dos vasos pós-arteriolares, quando a pressão intraluminal é reduzida. Além disso, o fluido extracelular é mobilizado, devido à melhor absorção de fluidos nos capilares, em resposta à pressão hidrostática capilar diminuída (ver, também, Capítulo 19).

gico). Em todos os leitos vasculares, o efeito primário da norepinefrina é vasoconstrição. Quando estimulada, a glândula suprarrenal pode liberar epinefrina e norepinefrina na circulação sistêmica. Entretanto, sob condições fisiológicas o efeito da liberação das catecolaminas a partir da medula suprarrenal é menos importante do que a liberação de norepinefrina pelas terminações nervosas simpáticas.

Reflexos Vasculares

Áreas do bulbo raquidiano, mediadoras dos efeitos simpáticos e vagais, estão sob influência de impulsos neurais originados nos barorreceptores, quimiorreceptores, hipotálamo, córtex cerebral e pele. Essas áreas do bulbo também são afetadas pelas variações das concentrações sanguíneas de CO_2 e O_2.

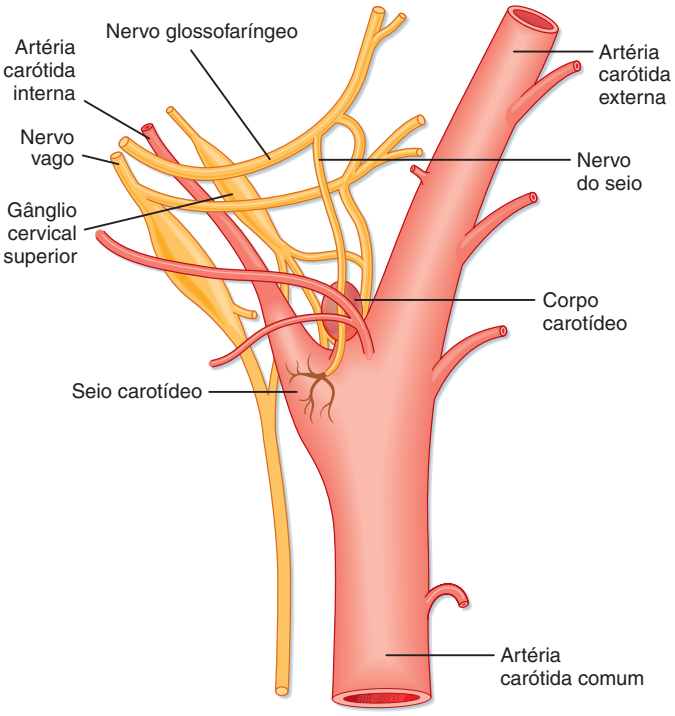
Barorreceptores Arteriais. Os barorreceptores (ou pressorreceptores) são receptores de estiramento localizados nos seios carotídeos e no arco aórtico (Figs. 18-25 e 18-26). Os seios carotídeos são áreas pouco dilatadas na origem das artérias carótidas internas. Impulsos originados do seio carotídeo cursam pelo nervo do seio carotídeo (nervo de Hering) até o nervo glossofaríngeo (nervo craniano IX) e, junto com este, para o núcleo do trato solitário (NTS), no bulbo. O NTS é o local das projeções centrais dos quimiorreceptores e barorreceptores. A estimulação do NTS inibe a atividade dos nervos simpáticos para os vasos periféricos (efeito depressor), enquanto as lesões do NTS produzem vasoconstrição (efeito pressor). Impulsos dos barorreceptores do arco aórtico chegam ao NTS por fibras aferentes dos nervos vagos.

Terminações nervosas barorreceptoras, nas paredes do seio carotídeo e no arco aórtico, respondem ao estiramento e à deformação vasculares induzidos pelas variações da pressão arterial. A frequência da atividade desses nervos é aumentada pelo aumento da pressão arterial e diminuída pela redução da pressão arterial. O aumento da frequência de impulsos, como o que ocorre com o aumento da pressão arterial, inibe as regiões vasoconstritoras cerebrais e resulta em vasodilatação periférica e menor pressão arterial. A bradicardia produzida pela ativação dos ramos cardíacos do nervo vago contribui para essa queda da pressão sanguínea.

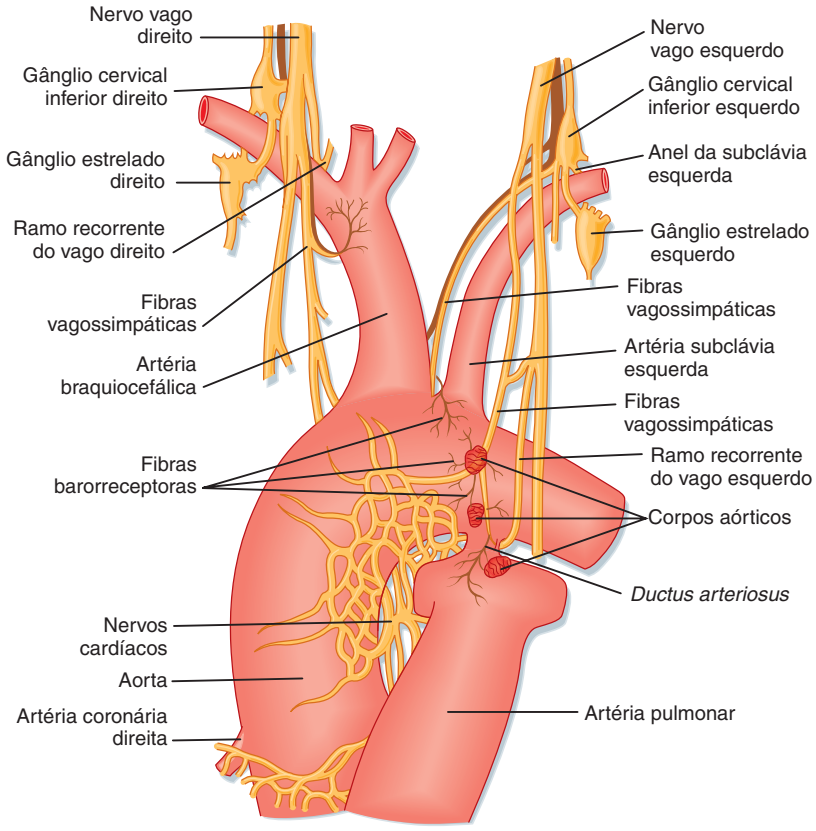
Os barorreceptores do seio carotídeo são muito mais sensíveis que os do arco aórtico. Variações da pressão do seio carotídeo promovem alterações mais intensas na pressão arterial sistêmica e na resistência periférica do que alterações equivalentes da pressão no arco aórtico.

Os receptores nas paredes do seio carotídeo respondem mais à pressão pulsátil do que à pressão constante. Isso é ilustrado na Figura 18-27, que mostra que em níveis normais de pressão arterial média (cerca de 100 mmHg) uma rajada de impulsos em uma só fibra do nervo do seio carotídeo é iniciada no início da sístole, pelo aumento da pressão; apenas poucos impulsos ocorrem durante o final da sístole e o começo da diástole. Na queda da pressão arterial essas mudanças fásicas são mais evidentes, mas a frequência global de atividade é reduzida. O limiar da pressão sanguínea para provocar os impulsos do seio carotídeo é de cerca de 50 mmHg; a frequência máxima mantida é atingida ao redor de 200 mmHg. Como os barorreceptores se adaptam, sua resposta a qualquer nível de pressão arterial média é maior para um grande pulso de pressão do que para um pulso pequeno.

O aumento da resistência que ocorre em resposta à pressão reduzida no seio carotídeo varia entre os leitos vasculares. Essas variações permitem que o fluxo sanguíneo seja redistribuído. As variações da resistência produzidas pela alteração da pressão do seio carotídeo são maiores nos vasos femorais, menores nos vasos renais e mínimas nos vasos mesentéricos e celíacos.



● **Figura 18-25.** Representação diagramática do seio carotídeo e do corpo carotídeo e sua inervação. (Redesenhado de Adams WE: The Comparative Morphology of the Carotid Body and Carotid Sinus. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1958.)

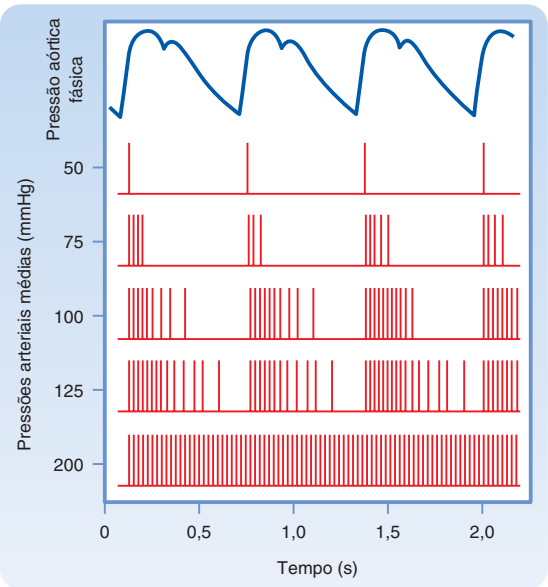


● **Figura 18-26.** Vista anterior do arco aórtico, mostrando a inervação dos corpos aórticos. (Modificado de Nonidez JF: Anat Rec 69: 299, 1937.)

Além disso, a sensibilidade ao reflexo do seio carotídeo pode ser alterada. A aplicação local de norepinefrina ou a estimulação das fibras simpáticas nervosas para o seio carotídeo melhora a sensibilidade desses receptores de tal maneira que um dado aumento na pressão intrasseio produz maior resposta depressora. A sensiblidade dos barorreceptores diminui na hipertensão porque os seios carotídeos ficam mais rígidos, como resultado da alta pressão intra-arterial. Consequentemente, um aumento da pressão do seio carotídeo promove menor redução da pressão arterial sistêmica do que no nível normal de pressão arterial. Assim, o ponto de ajuste dos barorreceptores é aumentado na hipertensão, de modo que o limiar fica elevado e os receptores de pressão são menos sensíveis às variações da pressão transmural. Como seria de se esperar, a desnervação do seio carotídeo pode produzir hipertensão temporária e, em alguns casos, prolongada.

Os barorreceptores arteriais desempenham papel-chave nos ajustes a curto prazo da pressão arterial, em resposta às variações relativamente abruptas do volume sanguíneo, do débito cardíaco ou da resistência periférica (como no exercício). Entretanto, o controle a longo prazo da pressão sanguínea — maior que um período de dias ou semanas — é determinado pelo balanço de fluidos do indivíduo, ou seja, o balanço entre a ingestão de fluidos e sua eliminação. De longe, o órgão mais importante no controle do volume do fluido corporal, e que melhora a pressão sanguínea, é o rim (ver, também, Capítulo 34).

Receptores Cardiopulmonares. Os receptores cardiopulmonares estão localizados nos átrios, nos ventrículos e nos vasos pulmonares. Esses barorreceptores



● **Figura 18-27.** Relação entre a pressão arterial fásica e o padrão de atividade de uma fibra nervosa aferente única do seio carotídeo em diferentes níveis de pressão arterial média.

são inervados pelos nervos aferentes vagais e simpáticos. Os reflexos cardiopulmonares são tonicamente ativos e podem alterar a resistência periférica em resposta às variações da pressão intracardíaca, venosa ou vascular pulmonar.

Os átrios contêm dois tipos de barorreceptores cardiopulmonares: os ativados pela tensão desenvolvida

durante a sístole atrial (receptores A) e os ativados pelo estiramento dos átrios durante a diástole atrial (receptores B). A estimulação desses receptores atriais envia impulsos pelas fibras vagais para o centro vagal do bulbo. Consequentemente, a atividade simpática é diminuída para o rim e aumentada para o nodo sinusal. Essas mudanças da atividade simpática aumentam o fluxo sanguíneo renal, o fluxo de urina e a frequência cardíaca.

A ativação de receptores cardiopulmonares pode, também, provocar reflexo que baixa a pressão sanguínea inibindo o centro vasoconstritor no bulbo raquidiano. A estimulação de receptores cardiopulmonares inibe a liberação de angiotensina, de aldosterona e de vasopressina (hormônio antidiurético); a interrupção dessa via reflexa tem efeitos opostos.

O papel que a ativação desses barorreceptores desempenha na regulação do volume sanguíneo é aparente na resposta corporal à hemorragia. A redução do volume sanguíneo (hipovolemia) aumenta a vasoconstrição simpática no rim e aumenta a secreção de renina, de angiotensina, de aldosterona e do hormônio antidiurético (ver, também, Capítulo 19). A vasoconstrição renal (principalmente nas arteríolas aferentes) reduz a filtração glomerular e aumenta a liberação de renina pelo rim. A renina atua sobre o substrato plasmático para produzir angiotensina II, que libera aldosterona do córtex suprarrenal. A liberação aumentada do hormônio antidiurético diminui a excreção renal de água, e a liberação de aldosterona diminui a excreção renal de NaCl. Os rins retêm sal e água e, dessa forma, o volume sanguíneo aumenta. A angiotensina II (formada a partir da angiotensina I pela enzima conversora de angiotensina) também aumenta o tônus arteriolar sistêmico.

Quimiorreceptores Periféricos. Esses quimiorreceptores consistem em corpos pequenos e muito vascularizados na região do arco aórtico (corpos aórticos, Fig. 18-26) e medialmente aos seios carotídeos (corpos carotídeos, Fig. 18-25). Esses corpos vasculares são sensíveis às variações da P_{O_2}, do P_{CO_2} e do pH do sangue. Embora eles regulem primariamente a respiração, também influenciam as regiões vasomotoras. A redução da pressão P_{O_2} arterial estimula os quimiorreceptores. A atividade aumentada nas fibras nervosas aferentes dos corpos carotídeo e aórtico estimula as regiões vasoconstritoras e, assim, aumenta o tônus dos vasos de resistência e capacidade.

Os quimiorreceptores também são estimulados pelo aumento da P_{CO_2} e pelo pH reduzido. Entretanto, o efeito reflexo é pequeno, em comparação com os efeitos diretos da hipercapnia (P_{CO_2} alta) e da acidose sobre as regiões vasomotoras do bulbo. Quando hipóxia e hipercapnia ocorrem simultaneamente os efeitos dos quimiorreceptores são maiores do que a soma dos efeitos de cada um dos dois estímulos quando atuam sozinhos.

Os quimiorreceptores também estão localizados no coração. Esses quimiorreceptores cardíacos são ativados pela isquemia do músculo cardíaco e transmitem a dor precordial (angina do peito), associada ao suprimento sanguíneo inadequado para o miocárdio.

Hipotálamo. A função ótima dos reflexos cardiovasculares requer a integridade das estruturas pontina e hipotalâmica. Além disso, essas estruturas são responsáveis pelo controle comportamental e emocional do sistema cardiovascular (ver, também, Capítulo 11). A estimulação do hipotálamo anterior produz queda da pressão arterial e bradicardia, enquanto a estimulação da região póstero-lateral do hipotálamo aumenta a pressão arterial e a frequência cardíaca. O hipotálamo também contém um centro regulador da temperatura, que afeta os vasos sanguíneos da pele. A estimulação pela aplicação do frio na pele ou o resfriamento do sangue que perfunde o hipotálamo resulta em constrição dos vasos da pele e conservação de calor, enquanto estímulos quentes na pele resultam em vasodilatação cutânea e maior perda de calor.

Cérebro. O córtex cerebral também afeta a distribuição do fluxo sanguíneo no corpo. A estimulação das áreas motora e pré-motora afeta a pressão arterial; em geral, ocorre resposta pressora. Entretanto, as respostas vasodilatadoras e depressoras podem ser produzidas, como no rubor e no desmaio, em resposta a estímulos emocionais.

Pele e Vísceras. Estímulos dolorosos podem promover resposta pressora ou depressora, dependendo da intensidade e da localização do estímulo. A distensão das vísceras frequentemente provoca resposta depressora, enquanto estímulos de dor na superfície corporal em geral provocam resposta pressora.

Reflexos Pulmonares. A insuflação dos pulmões provoca reflexo que induz à vasodilatação sistêmica e à diminuição da pressão arterial. Inversamente, o colapso dos pulmões provoca vasoconstrição sistêmica. Fibras aferentes que medeiam esse reflexo cursam pelos nervos vago e possivelmente, também, nos nervos simpáticos. A estimulação dessas fibras, pelo estiramento dos pulmões, inibe as áreas vasomotoras. A intensidade da resposta depressora à insuflação dos pulmões está relacionada diretamente com o grau de insuflação e com o nível existente de tônus vasoconstritor (ver, também, Capítulo 22).

Quimiorreceptores Centrais. O aumento da P_{CO_2} estimula regiões quimiossensíveis do bulbo (os quimiorreceptores centrais), produzindo vasoconstrição e aumento da resistência periférica. A redução na P_{CO_2} abaixo dos níveis normais (em resposta à hiperventilação) diminui a atividade tônica nessas áreas do bulbo e, assim, diminui a resistência periférica. As regiões quimiossensíveis são, também, afetadas pelas variações do pH. A queda do pH sanguíneo estimula e seu aumento inibe essas áreas cerebrais. Esses efeitos das variações na P_{CO_2} e no pH sanguíneo podem atuar por meio das variações do pH do fluido cerebroespinal, como também do centro respiratório.

NA CLÍNICA

Em alguns indivíduos, o seio carotídeo é anormalmente sensível à pressão externa. Assim, colares apertados ou outras formas de pressão externa na região do seio carotídeo podem provocar hipotensão intensa e desmaio. Tal hipersensibilidade é conhecida como síndrome do seio carotídeo.

A P_{O_2} tem pequeno efeito direto sobre a região vasomotora bulbar. O efeito primário da hipóxia é mediado pelos reflexos dos quimiorreceptores carotídeo e aórtico. Redução moderada da P_{O_2} estimula a região vasomotora, mas uma redução severa diminui a atividade vasomotora da mesma maneira como outras áreas do cérebro são deprimidas pela tensão muito baixa de O_2.

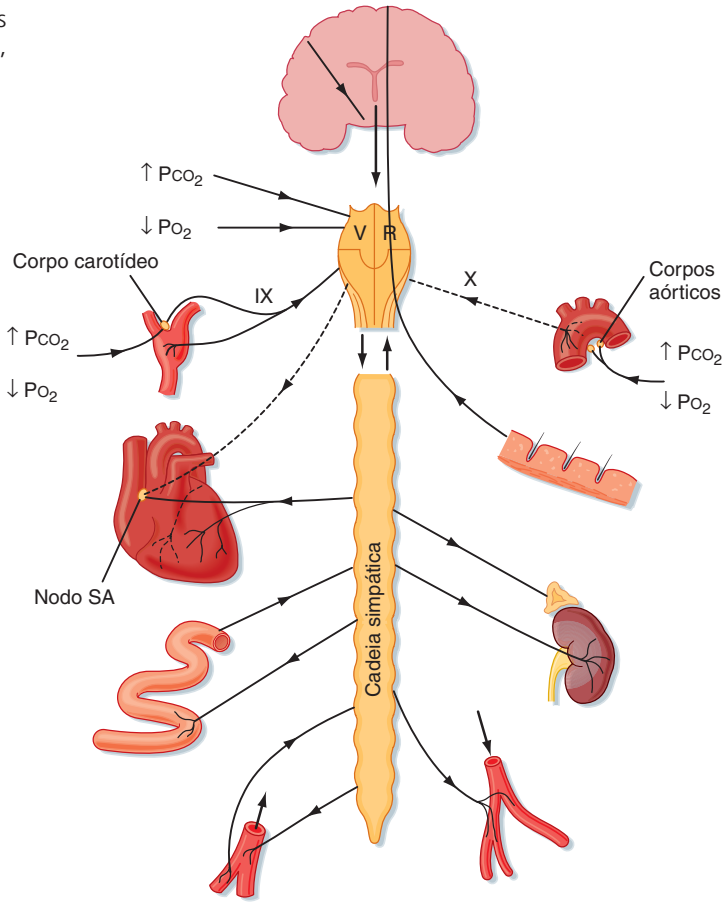
Balanço entre os Fatores Extrínsecos e Intrínsecos na Regulação do Fluxo Sanguíneo Periférico

O duplo controle dos vasos periféricos pelos mecanismos intrínseco e extrínseco provoca importantes ajustes cardiovasculares. Esses mecanismos regulatórios capacitam o corpo a direcionar o fluxo sanguíneo para áreas onde ele é mais necessário e para fora das áreas que têm menores necessidades. Em alguns tecidos os efeitos dos mecanismos extrínseco e intrínseco são fixos; em outros tecidos a proporção é variável, dependendo do estado de atividade desse tecido.

No cérebro e no coração, que são estruturas vitais com tolerância limitada para o suprimento sanguíneo reduzido, mecanismos intrínsecos reguladores do fluxo são dominantes. Por exemplo, a descarga maciça da região vasoconstritora via nervos simpáticos, que pode ocorrer na hemorragia severa e aguda, tem efeitos negligenciáveis sobre as resistências vasculares cerebral e cardíaca, enquanto os vasos sanguíneos cutâneos, renais e esplâncnicos ficam fortemente contraídos (ver, também, Capítulo 19).

Na pele, o controle vascular extrínseco é dominante. Os vasos cutâneos não apenas participam intensamente da descarga vasoconstritora geral, mas também respondem seletivamente, por meio de vias hipotalâmicas, para manter as funções de perda e de conservação de calor necessárias para a regulação da temperatura corporal. Entretanto, o controle intrínseco pode ser ativado por variação da temperatura local que modifique ou suprima a influência central sobre os vasos de resistência e capacitância (ver, também, Capítulo 17).

No músculo esquelético os mecanismos extrínsecos e intrínsecos interagem. No músculo esquelético em repouso o controle neural (tônus vasoconstritor) é dominante, como pode ser demonstrado pelo grande aumento do fluxo sanguíneo para o tecido que ocorre imediatamente após a secção de nervos simpáticos. Após o exercício, o mecanismo intrínseco de regulação do fluxo assume o controle e ocorre vasodilatação nos músculos ativos devido ao aumento de metabólicos locais. Ocorre vasoconstrição em tecidos inativos como manifestação da descarga simpática geral. Entretanto, impulsos constritores que atingem os vasos de resistência dos músculos ativos são dominados pelo efeito metabólico local. A operação desse duplo mecanismo de controle promove aumento do fluxo sanguíneo onde ele é requerido e desvios para fora de áreas relativamente inativas (ver, também, Capítulo 17). Efeitos similares podem ser produzidos em resposta ao aumento na P_{CO_2}. Normalmente a hiperventilação associada ao exercício mantém a P_{CO_2} em níveis normais. Entretanto,



● **Figura 18-28.** Diagrama esquemático ilustrando as entradas e saídas neurais da região vasomotora (VR). IX, nervo glossofaríngeo; X, nervo vago.

NA CLÍNICA

A isquemia cerebral, que pode ocorrer devido ao excesso de pressão exercida por tumor intracraniano em expansão, resulta em aumento acentuado da vasoconstrição periférica. O estímulo é, com muita probabilidade, causado pelo acúmulo local de CO_2 e por redução do O_2 e, possivelmente, pela excitação de barorreceptores intracranianos. Com a isquemia prolongada e severa a depressão central eventualmente ocorre após a queda da pressão sanguínea.

se a P_{CO_2} for aumentada ocorre vasoconstrição generalizada, porque o CO_2 estimula a região bulbar vasoconstritora. Em músculos ativos, onde a [CO_2] é mais alta, o músculo liso das arteríolas relaxaria em resposta ao P_{CO_2} local. Fatores que afetam e são afetados pela região vasomotora estão resumidos na Figura 18-28.

CONCEITOS-CHAVE

1. A função cardíaca é regulada por vários mecanismos intrínsecos e extrínsecos. Os mecanismos intrínsecos principais que regulam a contração do miocárdio são o mecanismo de Frank-Starling e a regulação induzida da frequência.
2. A frequência cardíaca é regulada principalmente pelo sistema nervoso autonômico. A atividade dos nervos simpáticos aumenta a frequência cardíaca, enquanto a atividade parassimpática (vagal) diminui a frequência cardíaca. Quando ambos os sistemas estão ativos os efeitos vagais em geral dominam. O sistema nervoso autônomo regula o desempenho do miocárdio principalmente variando a condutância do Ca^{++} da membrana da célula, via sistema adenil ciclase.
3. Os seguintes reflexos regulam a frequência cardíaca: barorreceptor, quimiorreceptor, insuflação pulmonar, receptor atrial (Bainbridge) e reflexos dos receptores ventriculares.
4. Certos hormônios, como a epinefrina, esteroides suprarrenocorticais, hormônios tireoideos, insulina, glucagon e hormônios da hipófise anterior regulam o desempenho do miocárdio. Variações das concentrações arteriais de O_2, CO_2 e H^+ alteram de modo direto a função cardíaca e indiretamente a alteram via quimiorreceptores.
5. As arteríolas (vasos de resistência) regulam principalmente o fluxo sanguíneo por seus capilares a vazante. O músculo liso, compondo a maior parte das paredes de arteríolas, contrai e relaxa em resposta a estímulos neurais e humorais. A regulação neural do fluxo sanguíneo é quase completamente realizada pelo sistema nervoso simpático. Os nervos simpáticos, para os vasos sanguíneos, estão tonicamente ativos; a inibição do centro vasoconstritor no bulbo reduz a resistência periférica vascular. A estimulação dos nervos simpáticos contrai os vasos de resistência e capacitância (veias). As fibras parassimpáticas inervam a cabeça, as vísceras e a genitália, mas não inervam a pele e o músculo.
6. A auto-regulação do fluxo sanguíneo ocorre na maioria dos tecidos. Esse processo é caracterizado por fluxo sanguíneo constante em presença de variação da pressão de perfusão. A auto-regulação é mediada por um mecanismo miogênico pelo qual o aumento da pressão transmural produz contração no músculo liso vascular e a diminuição da pressão transmural promove o relaxamento.
7. O notável paralelismo existente entre o fluxo sanguíneo tecidual e o consumo tecidual de O_2 indica que o fluxo sanguíneo é regulado, em grande parte, pelo mecanismo metabólico. A diminuição da proporção entre suprimento e demanda de O_2, no tecido, libera metabólitos vasodilatadores que dilatam as arteríolas, aumentando o suprimento de O_2.
8. Os barorreceptores nas artérias carótidas internas e na aorta são tonicamente ativos e regulam a pressão sanguínea momento a momento. Um aumento da pressão arterial estira esses receptores para iniciar um reflexo que inibe o centro vasoconstritor e induz vasodilatação. De modo contrário, a diminuição da pressão arterial desinibe o centro vasoconstritor e induz vasoconstrição. Os barorreceptores nas artérias carótidas internas predominam sobre os da aorta, e respondem com mais intensidade às variações da pressão (estiramento) que quando a pressão não-pulsátil é elevada ou reduzida.
9. Os quimiorreceptores periféricos (corpos carotídeo e aórtico) e os quimiorreceptores centrais no bulbo são estimulados pela diminuição da P_{O_2} do sangue e pelo aumento da P_{CO_2} do sangue. A estimulação desses quimiorreceptores aumenta a frequência e a profundidade da respiração, mas também produz vasoconstrição periférica. Os barorreceptores cardiopulmonares também estão presentes nas câmaras cardíacas e nos grandes vasos pulmonares. Eles têm influência menor sobre a pressão sanguínea, mas participam da regulação do volume sanguíneo.
10. A resistência periférica e, portanto, a pressão sanguínea são afetadas por estímulos que ocorrem na pele, nas vísceras, nos pulmões e no cérebro. O efeito combinado dos fatores neurais e metabólicos locais distribui o sangue para os tecidos ativos e para fora dos tecidos inativos. Nas estruturas vitais, como coração e cérebro, e na contração do músculo esquelético os fatores metabólicos predominam.

CAPÍTULO 19

Controle Integrado do Sistema Cardiovascular

REGULAÇÃO DO DÉBITO CARDÍACO E DA PRESSÃO SANGUÍNEA

Quatro fatores controlam o débito cardíaco: frequência cardíaca, contratilidade do miocárdio, pré-carga e pós-carga (Fig. 19-1). A frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio são estritamente fatores cardíacos, embora sejam controlados por vários mecanismos neurais e humorais. A pré-carga e a pós-carga são fatores mutuamente dependentes da função do coração e dos vasos, e são determinantes importantes do débito cardíaco. A pré-carga e a pós-carga são determinadas por certas características vasculares. A pré-carga e a pós-carga serão chamadas de fatores de acoplamento, por constituírem um acoplamento funcional entre o coração e os vasos sanguíneos. Para entender a regulação do débito cardíaco, a natureza do acoplamento entre o coração e o sistema vascular deve ser levada em consideração.

Neste capítulo, dois tipos de gráficos serão usados para analisar as interações entre os componentes cardíaco e vascular do sistema circulatório. A primeira curva é chamada de **curva da função cardíaca.** É expressão da bem conhecida **relação de Frank-Starling** e ilustra a dependência do débito cardíaco da pré-carga (*i. e.,* pressão venosa central ou atrial direita). A curva da função cardíaca é característica do próprio coração e, em geral, é estudada em corações completamente isolados do restante da circulação. Essa curva já foi discutida, em detalhes, nos Capítulos 16 e 17. Usamos essa curva, adiante, neste capítulo, em associação com outra curva característica, para analisar as interações entre o coração e a vasculatura.

A segunda curva, chamada de **curva da função vascular,** define a dependência da pressão venosa central do débito cardíaco. Essa relação depende, apenas, de certas características dos sistemas vasculares, isto é, da resistência vascular periférica, da complacência venosa e arterial e do volume sanguíneo. A curva da função vascular é completamente independente das características do coração. Devido a essa independência, ela pode ser derivada experimentalmente mesmo se uma bomba mecânica substituir o coração.

CURVA DA FUNÇÃO VASCULAR

A curva da função vascular define as variações da pressão venosa central que são causadas pelas alterações do débito cardíaco. Nessa curva, a pressão venosa central é a variável dependente (ou resposta), e o débito cardíaco é a variável independente (ou estímulo). Essas variáveis são opostas às da curva da função cardíaca, onde a pressão venosa central (ou pré-carga) é a variável independente e o débito cardíaco é a variável dependente.

O modelo simplificado da circulação, mostrado na Figura 19-2, ajuda a explicar como o débito cardíaco determina o nível da pressão venosa central. Nesse modelo, todos os componentes essenciais do sistema cardiovascular foram agrupados em quatro elementos básicos. Os lados direito e esquerdo do coração, bem como o leito vascular pulmonar, constituem uma **bomba oxigenadora,** muito semelhante à máquina artificial coração-pulmão usada para perfundir o corpo durante a cirurgia cardíaca aberta. A microcirculação de alta resistência é designada como **resistência periférica.** Finalmente, a complacência dos sistemas é subdividida em **complacência arterial (C_a)** e **complacência venosa (C_v).** Como definido no Capítulo 17, a complacência (C) de um vaso sanguíneo é a mudança no volume (ΔV) que é acomodada, no vaso, por variação da mudança na pressão transmural (ΔP); isto é,

● Equação 19-1

$$C = \Delta V/\Delta P$$

A complacência venosa é cerca de 20 vezes maior que a complacência arterial. Em nosso exemplo, a proporção de C_v para C_a é ajustada em 19:1 para simplificar os cálculos.*

Para mostrar como a variação do débito cardíaco causa alteração inversa da pressão venosa central, nosso modelo hipotético terá certas características que mimetizam as de uma pessoa adulta média (Fig. 19-2, *A*). O fluxo (Q_h) gerado pelo coração (*i. e.*, o débito cardíaco) será de 5 L/min; a pressão arterial média, P_a, será de 102 mmHg; e a pressão venosa central, P_v, será de 2 mmHg. A resistência periférica, R, é a relação entre a diferença da pressão arteriovenosa ($P_a - P_v$) para o fluxo (Q_r) pelos vasos de resistência; essa relação será igual a 20 mmHg/L/min.

A diferença de pressão arteriovenosa de 100 mmHg é suficiente para forçar um fluxo (Q_r) de 5 L/min contra a resistência periférica de 20 mmHg/L/min (Fig. 19-2, *A*). Em condições de equilíbrio esse fluxo (Q_r) é precisamente igual ao fluxo (Q_h) bombeado pelo coração. De batimento a batimento cardíaco, o volume (V_a) do sangue nas artérias e o volume (V_v) do sangue nas veias permanece constante, devido ao volume de sangue transferido das veias para as artérias, pelo coração, ser

* Assim, se for necessário adicionar x mL de sangue para o sistema arterial produzir aumento de 1 mmHg na pressão arterial, 19x mL de sangue deveriam ser adicionados ao sistema venoso para aumentar a pressão venosa no mesmo valor.

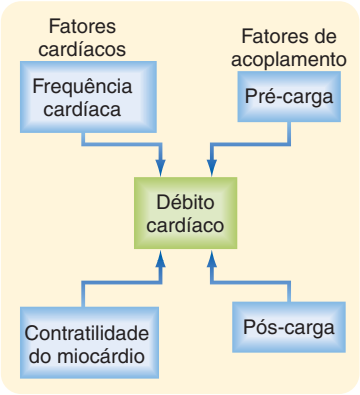


Figura 19-1. Os quatro fatores que determinam o débito cardíaco.

igual ao volume de sangue que flui das artérias, pelos vasos de resistência, para as veias.

Efeitos da Parada Cardíaca sobre as Pressões Arterial e Venosa

A Figura 19-2, *B* mostra a circulação no início exato de um episódio de parada cardíaca; isto é, $Q_h = 0$. No instante imediatamente após a parada do coração o volume de sangue nas artérias (V_a) e veias (V_v) não tem tempo de variar, de modo a ser notado. Como a pressão arterial e a pressão venosa dependem de V_a e V_v, respectivamente, essas pressões são idênticas às pressões respectivas na Figura 19-2, *A* (*i. e.*, $P_a = 102$ e $P_v = 2$). Esse gradiente de pressão arteriovenosa de 100 mmHg força o fluxo (Q_r) de 5 L/min contra a resistência periférica de 20 mmHg/L/min. Assim, embora o débito cardíaco (Q_h) agora seja igual a 0 L/min, o fluxo na microcirculação está em 5 L/min devido à energia potencial armazenada nas artérias pela ação de bombeamento precedente do coração, que faz com que o sangue seja transferido das veias para as artérias.

Como o coração continua parado, o fluxo sanguíneo pelos vasos de resistência faz com que o volume das artérias diminua de forma progressiva e o volume sanguíneo nas veias aumente do mesmo modo, com a mesma velocidade absoluta. Como as artérias e veias são estruturas elásticas, a pressão arterial cai de modo gradual e a pressão venosa aumenta de igual modo. Esse processo continua até que as pressões arterial e venosa se igualem (Fig. 19-2, *C*). Uma vez que essa condição seja atingida o fluxo (Q_r) das artérias para as veias através dos vasos de resistência é zero, como é Q_h.

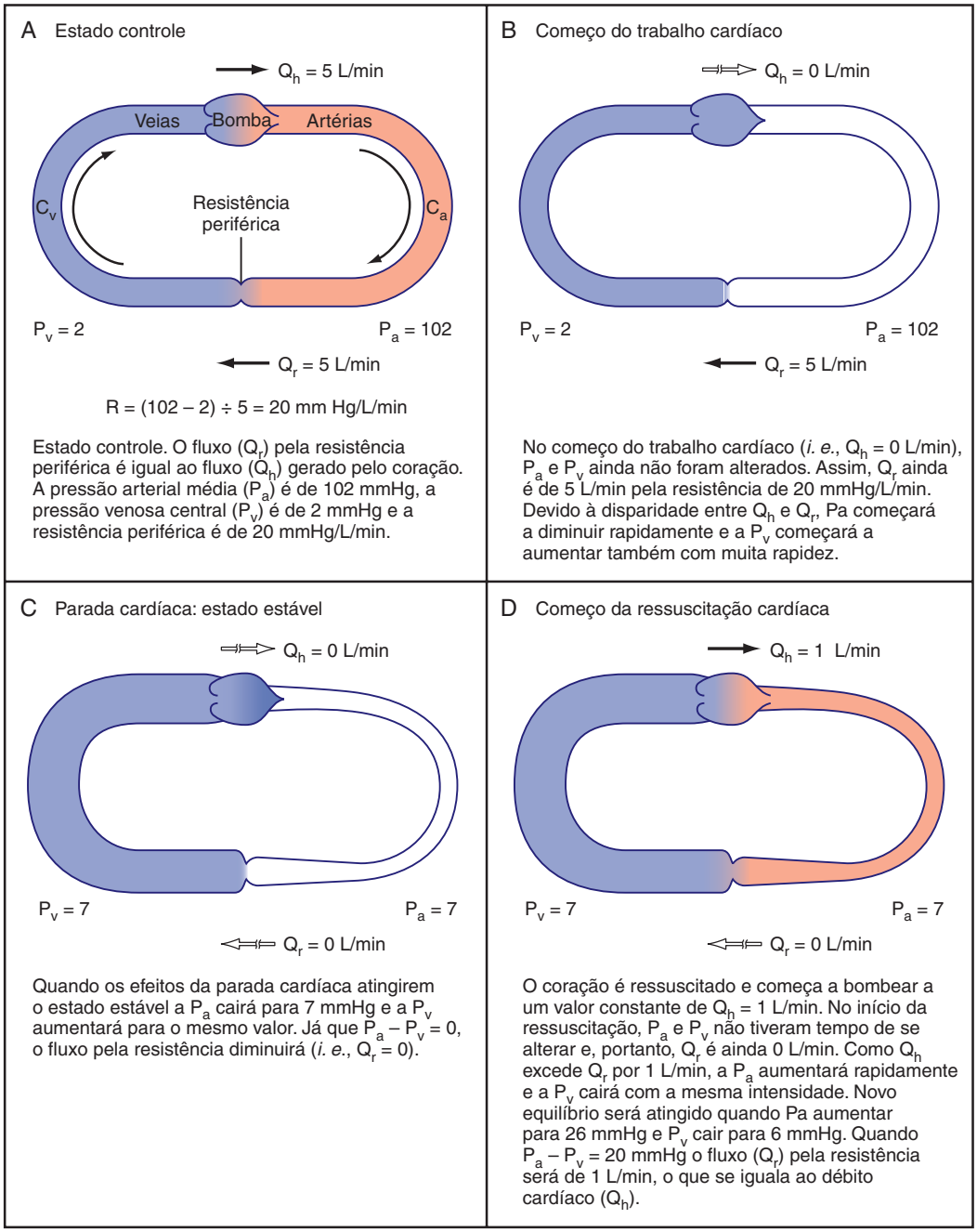
Quando os efeitos da parada cardíaca atingem esse estado de equilíbrio (Fig. 19-2, *C*) a pressão mantida nas artérias e veias depende da complacência relativa desses vasos. Se as complacências arterial (C_a) e venosa (C_v) forem iguais, a redução da P_a seria igual ao aumento da P_v devido à diminuição do volume arterial, que se igualaria ao aumento do volume venoso (princípio de conservação de massa). As P_a e P_v manteriam a média de seus valores combinados na Figura 19-2, *A*; isto é, $P_a = P_v = (102 + 2)/2 = 52$ mmHg. Entretanto, C_a e C_v nos indivíduos não são iguais. As veias são muito mais complacentes que as artérias; a proporção das complacências (C_v/C_a) é aproximadamente 19, a proporção que assumimos para o modelo. Quando os efeitos da parada cardíaca atingem o equilíbrio em indivíduos intactos a pressão nas artérias e veias é muito menor que o valor médio de 52 mmHg que ocorre quando C_a e C_v são iguais. Por isso, a transferência de sangue das artérias para as veias no equilíbrio induz queda da pressão arterial 19 vezes maior que o concomitante aumento da pressão venosa. Como mostra a Figura 19-2, *C*, a P_v aumentaria por 5 mmHg (até 7 mmHg), considerando que a P_a cairia de $19 \times 5 = 95$ mmHg (até 7 mmHg). Essa pressão de equilíbrio, que prevalece na ausência do fluxo, é referida como **pressão circulatória média** ou **pressão estática.** A pressão no sistema estático reflete o volume sanguíneo total no sistema e toda a complacência do sistema.

O exemplo de parada cardíaca nos ajuda a entender a curva de função vascular. Agora, pode-se começar a montar a curva de função vascular (Fig. 19-3). A variável independente (marcada ao longo do eixo x) é o débito cardíaco, e a variável dependente (marcada ao longo do eixo y) é a pressão venosa central. Dois pontos importantes dessa curva podem ser derivados do exemplo na Figura 19-2. Um ponto (A na Fig. 19-3) representa o estado controle; isto é, quando o débito cardíaco é de 5 L/min, P_v é de 2 mmHg (como descrito na Fig. 19-2, *A*). Então, quando o coração é parado (débito cardíaco = 0), a Pv passa a ser de 7 mmHg no equilíbrio (Fig. 19-2, *C*); essa pressão é a pressão circulatória média (P_{mc} na Fig. 19-3).

A relação inversa entre a P_v e o débito cardíaco simplesmente denota que quando o débito cardíaco é diminuído de modo súbito a intensidade com que o sangue flui das artérias para as veias, pelos capilares, é temporariamente maior que a intensidade com que o coração bombeia sangue das veias de volta para as artérias. Durante esse período de transição, um volume efetivo de sangue é transferido das artérias para as veias; assim, a P_a cai e a P_v aumenta.

Agora, vamos aumentar subitamente o débito cardíaco. Esse exemplo ilustrará como um terceiro ponto (B na Fig. 19-3), na curva da função vascular, é derivado. Considere que o coração parado é subitamente estimulado e, de imediato, comece o bombeamento de sangue das veias para as artérias com intensidade de 1 L/min (Fig. 19-2, *D*). Quando o coração começa primeiro a bater, o gradiente de pressão arteriovenosa é zero, e nenhum sangue é transferido das artérias pelos capilares para as veias. Assim, quando o batimento se regulariza o sangue é depletado do volume de sangue venoso na mesma intensidade absoluta. Assim, a P_v começa a cair e a P_a começa a aumentar. Devido à diferença entre as complacências arterial e venosa, a P_a aumentará com intensidade 19 vezes maior que a intensidade com que a P_v diminuirá.

O resultante gradiente de pressão arteriovenosa faz com que o sangue flua pela resistência periférica. Se o coração mantiver débito constante de 1 L/min, a P_a continuará a aumentar e a P_v continuará a diminuir até que o gradiente de pressão passe a ser de 20 mmHg. Esse gradiente forçará um fluxo de 1 L/min pela resistência de 20 mmHg/L/min. Esse gradiente será atingido pelo aumento de 19 mmHg (para 26 mmHg) da P_a e pela queda de 1 mmHg (para 6 mmHg) da P_v. Esse valor de equilíbrio da P_v = 6 mmHg para o débito cardíaco de 1 L/min também aparece na curva da função vascular da Figura 19-3 (ponto B). A redução de 1 mmHg da P_v re-



● **Figura 19-2. A** a **D,** Modelo simplificado do sistema cardiovascular consistindo em uma bomba, na complacência arterial (C_a), na resistência periférica e na complacência venosa (C_v).

flete transferência sanguínea efetiva do lado venoso para o lado arterial do circuito.

A redução na P_v que pode ser provocada por aumento repentino do débito cardíaco é limitada. Em alguns valores máximos críticos do débito cardíaco, suficiente fluido será transferido do lado venoso para o lado arterial do circuito para P_v cair abaixo da pressão ambiente. Em um sistema de vasos muito distensíveis, como o sistema venoso, os vasos serão colapsados pela maior pressão externa (Capítulo 17). Esse colapso venoso impede o retorno venoso para o coração. Assim, ele limita o valor máximo do débito cardíaco para 7 L/min neste exemplo (Fig. 19-3), independentemente da capacidade de bombeamento.

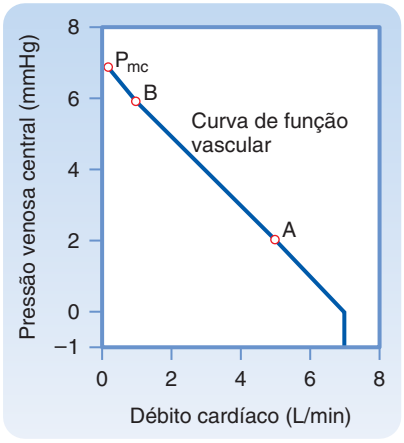
Fatores que Influenciam a Curva de Função Vascular

Dependência da Pressão Venosa do Débito Cardíaco

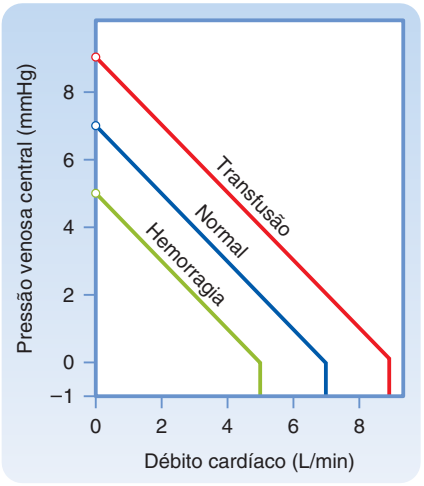
Observações experimentais e clínicas mostram que variações do débito cardíaco provocam, de fato, alterações da P_a e da P_v que foram previstas pelo nosso modelo simplificado.

Volume Sanguíneo

A curva da função vascular é afetada pelas variações no volume de sangue total. Durante a circulação parada (débito cardíaco zero) a pressão circulatória média de-



● **Figura 19-3.** Variações da pressão venosa central produzidas pelas alterações no débito cardíaco. A pressão circulatória média (ou pressão estática), P_{mc}, é a pressão de equilíbrio do sistema cardiovascular quando o débito cardíaco é 0. Os pontos B e A representam os valores da pressão venosa no débito cardíaco de 1 e 5 L/min, respectivamente.



● **Figura 19-4.** Efeitos do volume sanguíneo aumentado (curva de transfusão) e volume sanguíneo diminuído (curva de hemorragia) sobre a curva de função vascular. Deslocamentos similares da curva de função vascular podem ser produzidos pelos aumentos e diminuições, respectivamente, do tônus venomotor.

NA CLÍNICA

O débito cardíaco pode diminuir de modo abrupto quando uma artéria coronária principal subitamente é ocluída em paciente. A **insuficiência cardíaca aguda** que ocorre como resultado do **infarto do miocárdio** (morte do tecido miocárdico) é, em geral, acompanhada por queda da pressão arterial e por aumento na pressão venosa central.

pende, apenas, da complacência vascular total e do volume sanguíneo. Para dada complacência vascular, a pressão circulatória média é aumentada quando o volume sanguíneo é expandido **(hipervolemia)** e diminuído quando o volume sanguíneo é reduzido **(hipovolemia).** Essa relação é ilustrada pela intersecção com o eixo y, na Figura 19-4, onde a pressão circulatória média é de 5 mmHg após hemorragia e de 9 mmHg após transfusão, comparada com o valor de 7 mmHg do volume sanguíneo normal **(normovolemia ou euvolemia).**

Pela Figura 19-4 fica, também, aparente que o débito cardíaco, no qual $P_v = 0$, varia diretamente com o volume sanguíneo. Portanto, o valor máximo do débito cardíaco fica progressivamente mais limitado quando o volume total de sangue é reduzido. Entretanto, a pressão venosa central, na qual as veias colapsam (ilustrado pela mudança pronunciada na inclinação da curva da função vascular), não é alterada de forma significativa pelas alterações do volume sanguíneo. Essa pressão depende, apenas, da pressão ambiente ao redor das veias centrais. A pressão ambiente é a pressão pleural no tórax (Capítulo 21).

Tônus Venomotor

Os efeitos nas variações do tônus venomotor sobre a curva da função vascular se assemelham muito às variações do volume sanguíneo. Na Figura 19-4, por exemplo, a curva da transfusão poderia também representar o tônus venomotor aumentado, enquanto a curva da hemorragia representaria o tônus diminuído. Durante a circulação paralisada, para dado volume sanguíneo a pressão no sistema vascular aumentará como a tensão do músculo liso, exercida sobre as paredes vasculares, aumentará (essas variações contráteis, no músculo liso arteriolar e venoso, estão sob controle nervoso e humoral). A fração do volume sanguíneo, nas arteríolas, é muito pequena, enquanto o volume sanguíneo, nas veias, é grande (Tabela 15-1). Assim, alterações da resistência periférica (tônus arteriolar) não têm efeito significativo sobre a pressão circulatória média, mas variações do tônus venoso podem alterar apreciavelmente a pressão circulatória média. Portanto, a pressão circulatória média aumenta com o tônus venomotor aumentado e cai com a diminuição no tônus venomotor.

Experimentalmente, a pressão circulatória média, registrada cerca de 1 minuto após uma parada circulatória abrupta, está em geral muito acima de 7 mmHg, mesmo quando o volume sanguíneo é normal. Esse alto nível de pressão é atribuído à venoconstrição generalizada causada pela isquemia cerebral, pela ativação de quimiorreceptores e pela excitação reduzida dos barorreceptores. Se a ressuscitação falha, essa resposta reflexa diminui enquanto a atividade nervosa central cessa e a pressão circulatória média em geral cai a valores próximos a 7 mmHg.

Reservatórios de Sangue

A venoconstrição é bem maior em certas regiões do corpo do que em outras. De fato, os leitos vasculares que suportam venoconstrição significativa constituem reservatórios de sangue. O leito vascular da pele é um dos maiores reservatórios de sangue nos humanos. A perda de sangue provoca venoconstrição subcutânea profunda, que causa aumento característico da aparência pálida da pele em resposta à hemorragia. O desvio de sangue da pele libera diversas centenas de mililitros de sangue que podem ser perfundidos pelas regiões

vitais do corpo. Os leitos vasculares do fígado, pulmões e baço são também importantes reservatórios de sangue. Em humanos, todavia, as variações de volume do baço são muito menos extensas (ver, também, Exercício e Hemorragia).

Resistência Periférica

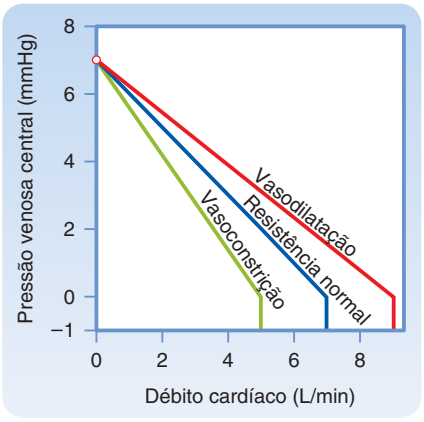
As variações da curva de função vascular, induzidas pelas alterações do tônus arteriolar, são mostradas na Figura 19-5. A quantidade de sangue nas arteríolas é pequena — elas contêm apenas cerca de 3% do total de volume sanguíneo (Capítulo 15). Variações do estado contrátil das arteríolas não alteram de modo significativo a pressão circulatória média. Assim, a curva da função vascular que representa diferentes resistências periféricas converge para um ponto comum da abscissa.

A P_v varia inversamente com a **resistência periférica total (RPT),** quando todos os outros fatores permanecem constantes. Fisiologicamente, a relação entre P_v e RPT pode ser explicada como segue: se o débito cardíaco é mantido constante, o aumento súbito da RPT causa volume progressivamente maior de sangue para ser retido no sistema arterial. O volume sanguíneo, no sistema arterial, continua a aumentar até que a P_a aumente suficientemente para forçar um fluxo de sangue igual ao débito cardíaco pelos vasos de resistência. Se o volume sanguíneo total não muda, esse aumento do volume sanguíneo arterial é acompanhado por diminuição equivalente do volume sanguíneo venoso. Assim, o aumento da RPT diminui a P_v proporcionalmente. Essa relação entre RPT e P_v, juntamente com a incapacidade da resistência periférica de afetar a pressão circulatória média, contribui para a rotação no sentido horário da curva da função vascular em resposta à constrição arteriolar aumentada (Fig. 19-5). De modo similar, a dilatação arteriolar produz rotação anti-horária no mesmo eixo vertical interceptado. Um nível máximo mais alto de débito cardíaco é atingível quando as arteríolas estão dilatadas do que quando estão contraídas (Fig. 19-5).

Inter-relações entre Débito Cardíaco e Retorno Venoso

O débito cardíaco e o retorno venoso estão estreitamente ligados. Exceto por pequenas e transitórias disparidades, o coração não pode bombear mais sangue do que é levado pelo sistema venoso. De modo similar, devido ao sistema circulatório ser um circuito fechado, o retorno venoso para o coração deve se igualar ao débito cardíaco em qualquer intervalo de tempo apreciável. O fluxo ao redor de todo o circuito fechado depende da capacidade de bombear, da característica do circuito e do volume de fluido total do sistema.

Assim, o débito cardíaco e o retorno venoso são simplesmente dois termos para o fluxo ao redor desse circuito fechado. O débito cardíaco é o volume de sangue sendo bombeado pelo coração por unidade de tempo. O retorno venoso é o volume de sangue retornando ao coração por unidade de tempo. No equilíbrio esses dois fluxos são iguais. Na seção seguinte aplicaremos certas técnicas de análise do circuito para obter mais informações sobre o controle do fluxo ao redor do circuito.



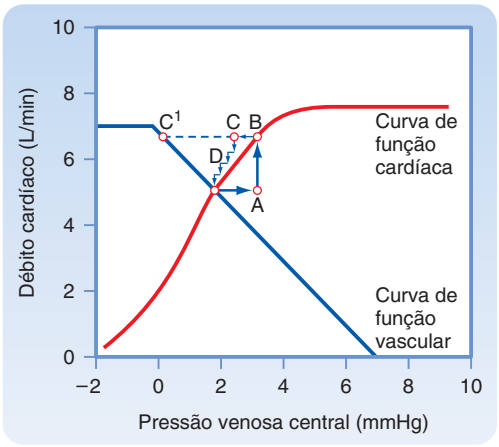
● **Figura 19-5.** Efeitos da dilatação e da constrição arteriolares sobre a curva de função vascular.

RELACIONANDO A CURVA DE FUNÇÃO CARDÍACA COM A CURVA DE FUNÇÃO VASCULAR

Acoplamento entre Coração e Vasos

De acordo com a Lei de Starling do coração, o débito cardíaco depende intensamente da pressão no átrio direito (ou pressão venosa central). Além disso, a pressão atrial direita é quase igual à pressão diastólica final no ventrículo direito, porque a válvula tricúspide atua como junção de baixa resistência entre o átrio e o ventrículo direito. Os gráficos do débito cardíaco como função da pressão venosa central (P_v) são chamados de **curvas da função cardíaca;** influências regulatórias extrínsecas podem ser expressas como deslocamentos dessas curvas.

Uma curva da função cardíaca típica é registrada sobre as mesmas coordenadas da curva de função vascular normal na Figura 19-6. A curva da função cardíaca



● **Figura 19-6.** Curvas típicas de função vascular e cardíaca grafadas nos mesmos eixos coordenados. Note que para grafar as duas curvas no mesmo gráfico os eixos x e y, para as curvas de função vascular, foram invertidos; comparar com o alinhamento dos eixos nas Figuras 19-3, 19-4 e 19-5. As coordenadas do ponto de equilíbrio na intersecção cardíaca das curvas de função cardíaca e vascular representam os valores estáveis do débito cardíaco e a pressão venosa central na qual o sistema tende a operar. Qualquer perturbação (p. ex., aumento súbito da pressão venosa para o ponto A) institui uma sequência de alterações do débito cardíaco e da pressão venosa que restauram essas variáveis a seus valores de equilíbrio.

é marcada de acordo com a convenção usual; ou seja, a variável independente (P_v) é registrada ao longo da abscissa, e a variável dependente (débito cardíaco) é registrada ao longo da ordenada. Pelo mecanismo de Frank-Starling a curva da função mostra que o aumento na P_v aumenta o débito cardíaco.

Reciprocamente, a curva da função vascular descreve a relação inversa entre o débito cardíaco e a P_v; isto é, o aumento do débito cardíaco diminui a P_v. A P_v é a variável dependente (ou resposta), e o débito cardíaco é a variável independente (ou estímulo) para a curva da função vascular. Por conseguinte, para registrar a curva da função vascular do modo convencional a P_v deveria ser marcada ao longo do eixo y e o débito cardíaco ao longo do eixo x.

Marcar as curvas de função cardíaca e vascular sobre o mesmo conjunto de eixos requer modificação do gráfico convencional de uma dessas curvas. Violamos, arbitrariamente, a convenção da curva da função vascular. Note que a curva da função vascular na Figura 19-6 tende a refletir à medida que a P_v (marcada ao longo do eixo x) varia em resposta à mudança ao débito cardíaco (escalado ao longo do eixo y).

Quando o sistema cardiovascular é representado por um par de curvas de função cardíaca e vascular dado a intersecção dessas duas curvas define o **ponto de equilíbrio** desse sistema. As coordenadas desse ponto de equilíbrio representam os valores do débito cardíaco e do P_v em que o sistema tende a operar. Apenas desvios transitórios de tais valores do débito cardíaco e P_v são possíveis, enquanto as curvas da função cardíaca e vascular descrevem precisamente o sistema.

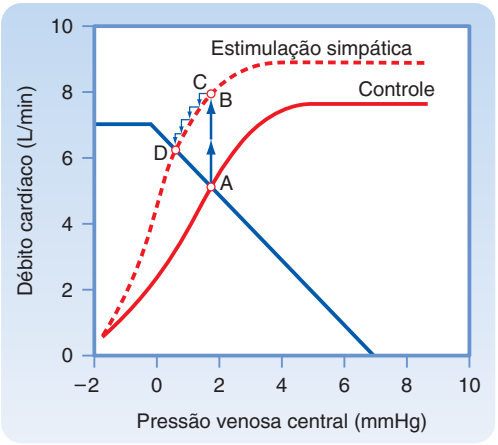
A tendência de operar em torno desse ponto de equilíbrio pode ser mais bem ilustrada examinando a resposta a uma alteração súbita. Considere as mudanças causadas por aumento súbito da P_v do ponto de equilíbrio para o ponto A, na Figura 19-6. Essa alteração no P_v pode ser causada por injeção rápida, durante a diástole ventricular, de um volume de sangue dado no lado venoso do circuito e a remoção simultânea de volume igual do lado arterial do circuito. Assim, embora a P_v aumente, o volume sanguíneo total permanece constante.

Como definido pela curva da função cardíaca, essa P_v elevada aumentaria o débito cardíaco (de A para B) durante a próxima sístole ventricular. O débito cardíaco aumentado transferiria, então, quantidade efetiva de sangue do lado venoso para o lado arterial do circuito, com redução consequente da P_v. Em um batimento cardíaco a redução da P_v seria pequena (de B para C) porque o coração transfere apenas uma fração do volume de sangue total venoso para o lado arterial. Como resultado dessa redução da P_v, o débito cardíaco durante a variação do batimento seguinte diminui (de C para D) por uma quantidade determinada pela curva da função cardíaca. Como D ainda está acima do ponto de intersecção, o coração bombeará sangue das veias para as artérias com intensidade maior do que a com que o sangue fluirá pela resistência periférica das artérias para as veias. Assim, a P_v continuará a cair. Esse processo continuará de modo decrescente até que o ponto de intersecção seja atingido. Apenas uma combinação específica do débito cardíaco e da pressão venosa — o ponto de equilíbrio, representado pelas coordenadas do ponto no qual as curvas se interceptam — satisfará simultaneamente os requisitos para as curvas das funções cardíaca e vascular. O funcionamento estável do sistema, no ponto de equilíbrio (A, na Fig. 19-6), indica que o débito cardíaco se iguala ao retorno venoso.

Contratilidade do Miocárdio

As combinações das curvas das funções cardíaca e vascular também ajudam a explicar os efeitos das alterações da contratilidade do ventrículo sobre o débito cardíaco e a P_v. Na Figura 19-7 a curva da função cardíaca inferior representa o estado de controle, enquanto a curva superior reflete a influência da contratilidade aumentada do miocárdio. Esse par de curvas é análogo à família de curvas da função ventricular, mostradas na Figura 18-12. A contratilidade ventricular aumentada, representada pela curva superior na Figura 19-7, pode ser produzida pela estimulação elétrica dos nervos simpáticos cardíacos. Quando os efeitos dessa estimulação neural são restritos ao coração a curva da função vascular não é afetada. Portanto, apenas a curva de função vascular é necessária para essa intervenção hipotética (Fig. 19-7).

Durante o estado de controle do modelo os valores de equilíbrio para o débito cardíaco e para P_v são designados pelo ponto A, na Figura 19-7. A estimulação do nervo simpático aumenta abruptamente o débito cardíaco para o ponto B, devido à contratilidade do miocárdio aumentada. Entretanto, esse débito cardíaco alto aumenta a transferência de sangue do lado venoso para o lado arterial do circuito e, consequentemente, P_v em seguida começa a cair (para o ponto C). A redução de P_v então causa pequena redução do débito cardíaco. Todavia, o débito cardíaco ainda é suficientemente alto para causar a transferência do sangue do lado venoso para o lado arterial do circuito. Assim, a P_v e o débito cardíaco continuam a cair de modo gradual, até que novo ponto de equilíbrio (D) seja atingido. Esse ponto de equilíbrio fica situado na intersecção da curva da função vascular com a nova curva da função cardíaca. O ponto D se situa acima e à esquerda do ponto de



● **Figura 19-7.** O aumento da contratilidade do miocárdio, como o causado pela estimulação dos nervos simpáticos cardíacos, faz os valores do equilíbrio do débito cardíaco e da pressão venosa central (P_v) se deslocarem para a intersecção (ponto A) do controle vascular e da curva de função cardíaca (curva contínua) para a intersecção (ponto D) da mesma curva de função vascular com a curva de função cardíaca (*curva pontilhada*) que representa a resposta à estimulação simpática.

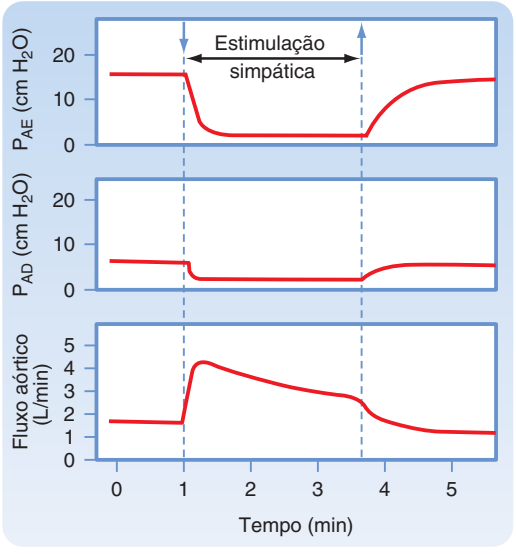
equilíbrio controle (A) e indica que a estimulação simpática pode provocar maior débito cardíaco, apesar do baixo nível de P_v.

A resposta biológica ao aumento na contratilidade do miocárdio é mimetizada pela alteração hipotética prevista por nosso modelo. Como descrito na Figura 19-8, os nervos simpáticos inervando o coração são estimulados durante o tempo definido pelas duas setas. Durante a estimulação nervosa o débito cardíaco (fluxo aórtico) aumenta rapidamente até o valor máximo e, então, cai de forma gradual para o valor no estado de equilíbrio significativamente maior que o nível controle. O fluxo aórtico aumentado foi acompanhado pelas reduções das pressões atriais direita e esquerda (P_{AD} e P_{AE}).

Volume de Sangue

Alterações do volume de sangue não afetam diretamente a contratilidade do miocárdio, mas elas influenciam a curva da função vascular do modo mostrado na Figura 19-4. Assim, para entender como as alterações do volume sanguíneo afetam o débito cardíaco e a P_v a curva da função cardíaca apropriada é marcada ao longo da curva da função vascular que representa os estados controle e experimental (Fig. 19-9).

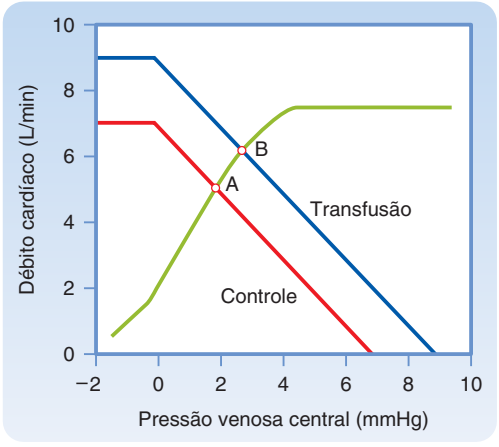
Quando o volume sanguíneo é aumentado por transfusão o ponto de equilíbrio (B), que denota os valores do débito cardíaco e P_v após a transfusão, fica acima e à direita do ponto controle de equilíbrio (A). Assim, a transfusão aumenta tanto o débito cardíaco como a P_v. A hemorragia causa o efeito oposto. Em forma mecânica, a variação da pressão de enchimento ventricular (pressão venosa central) provocada pela alteração dada ao volume sanguíneo altera o débito cardíaco pela



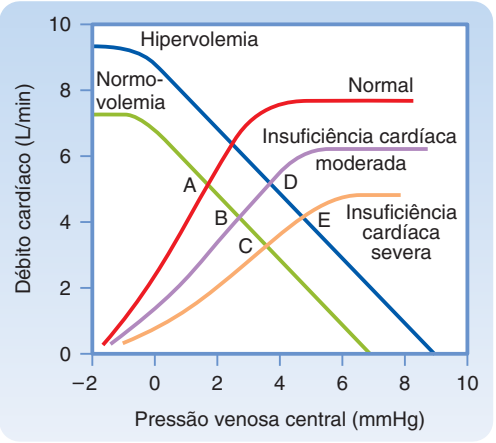
● **Figura 19-8.** Durante a estimulação elétrica das fibras nervosas simpáticas cardíacas o fluxo sanguíneo aórtico (débito cardíaco) aumentou, enquanto a pressão no átrio esquerdo (P_{AE}) e a pressão no átrio direito (P_{AD}) diminuíram. Esses dados confirmam as conclusões derivadas da Figura 19-7, nas quais se observa que os valores de equilíbrio do débito cardíaco e da pressão venosa se deslocam do ponto A para o ponto D (*i. e.*, débito cardíaco aumentado, mas pressão venosa central diminuída), durante a estimulação dos nervos simpáticos cardíacos. (Redesenhado de Sarnoff SJ et al: Circ Res 8:1108, 1960.)

NA CLÍNICA

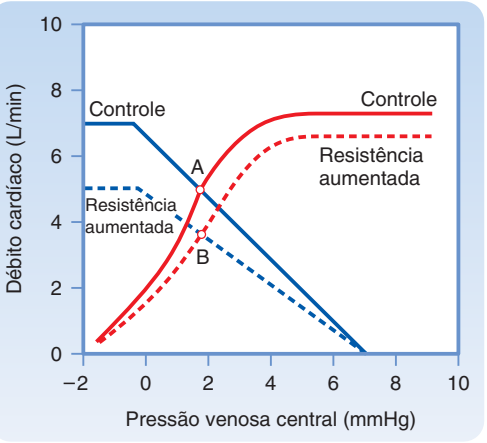
A falência (ou insuficiência) cardíaca é termo geral que se aplica às condições em que a capacidade de bombeamento do coração está comprometida em grau que os tecidos do corpo não sejam perfundidos de modo adequado. Na falência cardíaca a contratilidade miocárdica fica deficiente. A falência cardíaca pode ser aguda ou crônica. Como resultado, no gráfico das curvas de função cardíaca e vascular, a curva da função cardíaca fica deslocada para baixo e para à direita, como mostrado na Figura 19-10. A falência aguda do coração pode ser causada por concentrações tóxicas de fármacos ou por certas condições patológicas, como oclusão de artéria coronária. Na falência cardíaca aguda, o volume de sangue não é alterado imediatamente. Na Figura19-10, por conseguinte, o ponto de equilíbrio se desloca da interseção (A) das curvas normais, para a interseção (B ou C) da curva da função vascular normal, com uma das curvas que representam a atividade cardíaca deprimida. Pode ocorrer falência crônica do coração em condições como hipertensão essencial ou doença isquêmica cardíaca: as curvas de função cardíaca e vascular são desviadas. A curva de função vascular se desvia pelo aumento do volume de sangue, causado, em parte, pela retenção de fluido pelos rins. Essa retenção de fluido é relacionada à redução concomitante da filtração glomerular e à excreção diminuída de NaCl e de água (ver, também, Capítulo 34). A hipervolemia resultante é refletida pelo desvio, para a direita, da curva de função vascular, como mostrado na Figura 19-10. Por isso, em graus moderados de falência cardíaca, a P_v está aumentada, mas o débito cardíaco pode ser normal (D). Com graus mais severos de falência cardíaca, P_v ainda está aumentada, mas o débito cardíaco é abaixo do normal.



● **Figura 19-9.** Após a transfusão sanguínea a curva de função vascular é deslocada para a direita. Portanto, o débito cardíaco e a pressão venosa são aumentados, como denotado pela translocação do ponto de equilíbrio de A para B.



● **Figura 19-10.** Insuficiência cardíaca moderada ou severa desloca a curva de função cardíaca para baixo e para a direita. Antes das alterações do volume sanguíneo o débito cardíaco diminui e a pressão venosa central aumenta (do ponto controle equilíbrio A para o ponto B ou ponto C). Após o aumento do volume sanguíneo que, em geral, ocorre na insuficiência cardíaca, a curva de função vascular é deslocada para a direita. Assim, a pressão venosa central pode ser elevada sem nenhuma redução do débito cardíaco (ponto D) ou (em insuficiência cardíaca severa) com alguma redução do débito cardíaco (ponto E).



● **Figura 19-11.** O aumento da resistência periférica desloca as curvas de função cardíaca e vascular para baixo. No equilíbrio, o débito cardíaco é menor (B) quando a resistência periférica é alta do que quando é normal (A).

variação da sensibilidade das proteínas contráteis para a concentração prevalente do Ca^{++} intracelular (Capítulos 17 e 18). Pelas razões explicadas antes, aumentos ou decréscimos isolados do tônus venomotor promovem respostas que são parecidas com as provocadas pelos aumentos ou diminuições, respectivamente, do volume sanguíneo total.

Resistência Periférica

A análise dos efeitos das variações da resistência periférica sobre o débito cardíaco e P_v é complexa devido aos deslocamentos das curvas das funções cardíaca e vascular. Quando a resistência periférica aumenta (Fig. 19-11) a curva da função vascular é girada no sentido anti-horário, mas converge para o mesmo intercepto do eixo P_v, como a curva-controle faz. Note que a vasoconstrição causa rotação anti-horária da curva de função vascular na Figura 19-11, mas rotação no sentido horário na Figura 19-5. A direção da rotação difere devido aos eixos das curvas de função vascular, que são invertidas nessas duas figuras, como explicado antes. A curva de função cardíaca, na Figura 19-11, também é deslocada para baixo porque em qualquer P_v dada o coração é capaz de bombear menos sangue contra a maior pós-carga cardíaca, imposta pela resistência periférica aumentada. Devido às duas curvas na Figura 19-11 estarem deslocadas para baixo, o novo ponto de equilíbrio, B, cai abaixo do ponto-controle, A; assim, o aumento da resistência periférica diminui o débito cardíaco.

Se o ponto B cai diretamente abaixo do ponto A ou se estende levemente para sua direita ou esquerda vai depender da grandeza do deslocamento de cada curva. Por exemplo, se dado aumento da resistência periférica desloca a curva da função vascular mais do que a curva de função cardíaca, o ponto de equilíbrio B cairá abaixo e à esquerda de A; assim, tanto o débito cardíaco quanto P_v diminuirão. Inversamente, se a curva da função cardíaca é deslocada mais que a curva de função vascular, o ponto B cai abaixo e à direita do ponto A; assim, o débito cardíaco diminui, mas P_v aumenta.

UM MODELO TEÓRICO MAIS COMPLETO: O SISTEMA DE DUAS BOMBAS

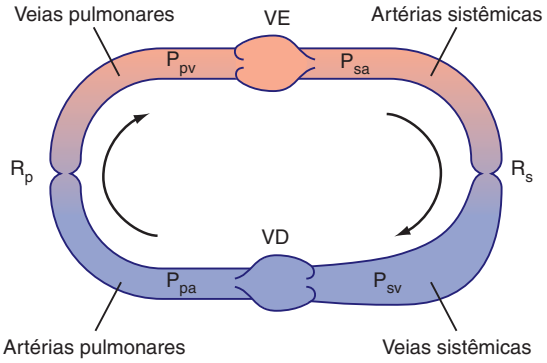
A discussão precedente mostra que as inter-relações do débito cardíaco com a pressão venosa central são complexas, mesmo em um modelo de circulação muito simplificado. Na realidade, o sistema cardiovascular inclui as circulações sistêmica e pulmonar e duas bombas: os ventrículos esquerdo e direito. Assim, as inter-relações do débito ventricular, da pressão arterial e da pressão atrial são muito mais complexas.

A Figura 19-12 mostra um modelo mais completo, mas ainda muito simplificado do sistema cardiovascular, com duas bombas em série (os ventrículos esquerdo e direito) e dois leitos vasculares em série (vasos sistêmicos e pulmonares). As disposições em série requerem que os fluxos bombeados pelos dois ventrículos sejam virtualmente iguais uns aos outros dentro de qualquer período substancial; de outro modo, todo o sangue se acumularia em um ou outro sistema vascular. Como as curvas da função cardíaca para os dois ventrículos diferem de forma significativa, as pressões de enchimento (atrial) para os dois ventrículos devem diferir de modo adequado para garantir os volumes sistólicos iguais (Fig. 18-13).

Dois princípios básicos que devem ser lembrados sobre as funções ventriculares são que (1) o ventrículo esquerdo bombeia o sangue pelos vasos sistêmicos e (2) o ventrículo direito bombeia sangue pelos vasos pulmonares. Entretanto, esses princípios não implicam, necessariamente, que os dois ventrículos sejam essenciais para perfundir os leitos vasculares sistêmico e pulmonar de forma adequada. Para entender melhor as relações entre os dois ventrículos e os dois leitos vasculares, devemos examinar a função ventricular direita em mais detalhes.

NA CLÍNICA

Qualquer alteração da contratilidade que afete diferentemente os dois ventrículos altera a distribuição do volume sanguíneo pelos dois sistemas vasculares. Se uma artéria coronária para o ventrículo esquerdo ficar ocluída, a contratilidade ventricular esquerda será comprometida e haverá uma **insuficiência ventricular esquerda aguda.** No instante após a oclusão a pressão atrial esquerda não se alterará e o ventrículo esquerdo começará a bombear um menor fluxo. Se o ventrículo direito não for afetado pela oclusão aguda da artéria coronária ele continuará, inicialmente, a bombear o fluxo normal. A disparidade entre os débitos ventricular direito e esquerdo resultará em aumento progressivo da pressão atrial esquerda e diminuição progressiva da pressão atrial direita. Assim, o débito ventricular esquerdo aumentará em direção ao valor normal e o débito ventricular direito cairá abaixo do valor normal. Esse processo continuará até que os débitos nos dois ventrículos se tornem iguais. Nesse novo equilíbrio, o débito dos dois ventrículos será subnormal. A pressão atrial esquerda elevada será acompanhada por pressão venosa pulmonar igualmente elevada. A alta pressão venosa pulmonar aumentará a rigidez pulmonar e levará a distúrbio respiratório, pelo aumento do trabalho mecânico da ventilação pulmonar (Capítulo 22). Além disso, a alta pressão venosa pulmonar elevará a pressão hidrostática nos capilares pulmonares, podendo levar à transudação do fluido dos capilares pulmonares para o interstício pulmonar ou para os alvéolos **(edema pulmonar),** o que pode ser letal.



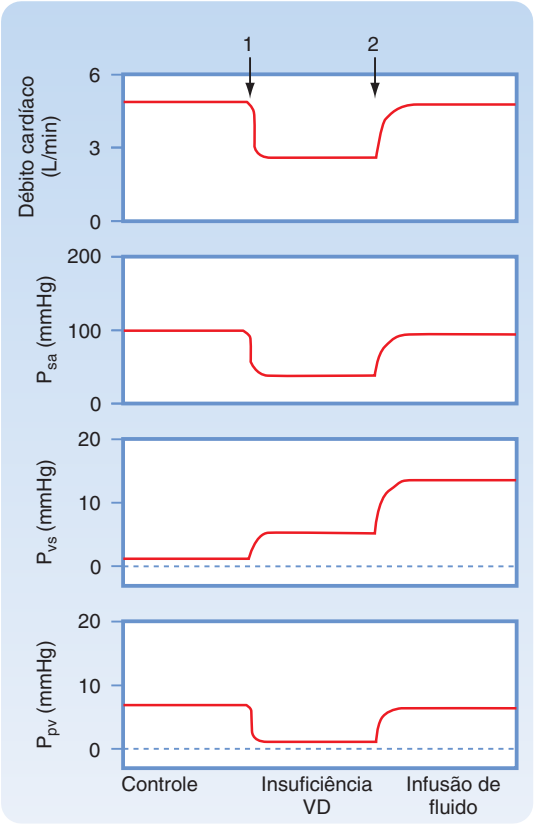
● **Figura 19-12.** Modelo simplificado do sistema cardiovascular que consiste nos ventrículos esquerdo (VE) e direito (VD), na resistência vascular sistêmica (R_s) e pulmonar (R_p), artéria e veias sistêmicas, complacência sistêmica arterial e venosa, complacência pulmonar arterial e venosa; P_{sa} e P_{sv} são pressões nas artérias e veias sistêmicas, respectivamente; P_{pa} e P_{pv} são pressões nas artérias e veias pulmonares, respectivamente.

No modelo do sistema circulatório mostrado na Figura 19-12, considere as consequências hemodinâmicas que ocorreriam se o ventrículo direito repentinamente interrompesse sua função de bomba, passando a atuar, em termos simples, como condutor passivo de baixa resistência entre veias sistêmicas e artérias pulmonares. Sob essas condições, as únicas bombas funcionais seriam o ventrículo esquerdo que, então, seria necessário para bombear o sangue pelas duas resistências, sistêmica e pulmonar (para nossos propósitos, considerar a resistência para o fluxo do sangue, pelo ventrículo direito inativo, como desprezível).

Normalmente, a resistência vascular pulmonar é de cerca de 10% da resistência vascular sistêmica. Já que as duas resistências estão em série uma com a outra, a resistência total seria 10% maior que a resistência sistêmica sozinha (Capítulo 17). No sistema cardiovascular normal, um aumento de 10% na resistência vascular sistêmica aumentaria a pressão arterial média (e assim, a pós-carga ventricular esquerda) por cerca de 10%. Esse aumento não afetaria de modo drástico, a função ventricular esquerda. Sob certas condições, entretanto, esse aumento da pressão arterial média poderia alterar significativamente a função do sistema cardiovascular. Se o aumento de 10% na resistência total é atingido pela adição de uma pequena resistência (*i. e.*, a resistência vascular pulmonar) à resistência sistêmica muito maior, e se a resistência vascular pulmonar é separada da resistência sistêmica por uma grande complacência (as complacências sistêmica venosa e arterial combinadas), o aumento de 10% na resistência total poderia prejudicar a operação do sistema cardiovascular.

Os efeitos simulados da inativação da ação de bomba do ventrículo direito em um análogo hidráulico do sistema circulatório são mostrados na Figura 19-13. No modelo, os ventrículos direito e esquerdo geram os débitos cardíacos que variam diretamente com suas pressões de enchimento respectivas. Sob condições de controle (quando o ventrículo direito está funcionando normalmente), o débito para os ventrículos esquerdo e direito é igual (5 L/min). A ação de bombeamento ventricular direito faz com que a pressão na artéria pulmonar (não mostrado) exceda a pressão nas veias pulmonares (P_{pv}) em uma quantidade que forçará o fluido pela resistência vascular pulmonar com velocidade de 5 L/min.

Quando o ventrículo direito cessa o bombeamento (seta 1), os sistemas venoso sistêmico e arterial pulmonar, junto com o ventrículo direito, formam um conduto passivo comum com grande complacência. Quando o ventrículo direito cessa ativamente a transferência de sangue das veias pulmonares para as artérias pulmonares, a pressão arterial pulmonar (P_{pa}) diminui com muita rapidez (não mostrado) e a pressão venosa sistêmica (P_{av}) aumenta com a mesma rapidez até um valor comum (cerca de 5 mmHg). Nessa baixa pressão, entretanto, o fluido flui das artérias pulmonares para as veias pulmonares com intensidade muito reduzida. No começo da parada ventricular direita o ventrículo esquerdo está bombeando fluido das veias pulmonares para as artérias sistêmicas na intensidade de controle de 5 L/min que excede, em muito, a intensidade com que o sangue retorna para as veias pulmonares, uma vez que o ventrículo direito pare de operar. Assim, a pressão venosa pulmonar (P_{pv}) cai de modo abrupto. Como a pressão venosa central é a pré-carga para o ventrículo esquerdo, o débito do ventrículo esquerdo (cardíaco) diminui do mesmo modo até o valor no estado estável a cerca de 2,5 L/min. Esse efeito, por sua vez, causa a redução



● **Figura 19-13.** Alterações do débito cardíaco, da pressão arterial sistêmica (P_{sa}), da pressão venosa sistêmica (P_{vs}) e da pressão venosa pulmonar (P_{pv}) provocadas pela insuficiência ventricular direita (VD) estimulada e pela infusão estimulada de fluido no modelo circulatório mostrado na Figura 19-12. Na seta 1, a ação bombeadora do ventrículo direito foi interrompida (simulação de insuficiência VD) e o ventrículo direito serviu apenas como condutor de baixa resistência. Na seta 2, o volume de fluidos no sistema foi expandido e o ventrículo direito continuou a servir apenas como condutor. (Modificado de Furey AS et al.: Am Heart J 107: 404, 1984.)

rápida da pressão arterial sistêmica (P_{sa}). A parada do bombeamento ventricular direito diminui de modo acentuado o débito cardíaco, a pressão arterial sistêmica e a pressão venosa central, e aumenta moderadamente a pressão venosa sistêmica (Fig. 19-13).

A maioria dos problemas hemodinâmicos induzidos pela inativação no ventrículo direito pode ser revertida pelo aumento do volume de fluidos (sanguíneo) no sistema (seta 2, Fig. 19-13). Se o fluido é adicionado até a pressão venosa pulmonar (pré-carga ventricular esquerda) aumentar para seu valor controle, o débito cardíaco e a pressão arterial sistêmica são restaurados quase ao normal, mas a pressão venosa sistêmica é elevada anormalmente. Se a função ventricular esquerda é normal, a adição à pré-carga ventricular esquerda normal provocará débito ventricular esquerdo normal. O aumento de 10% na resistência periférica causado pela adição da resistência vascular pulmonar à resistência vascular sistêmica não impõe carga severa na capacidade de bombeamento ventricular esquerdo.

Todavia, quando o ventrículo direito não está operando o fluxo sanguíneo pulmonar não será normal até

NA CLÍNICA

Clinicamente, a **insuficiência cardíaca ventricular direita** pode ser causada pela doença oclusiva predominantemente dos vasos coronários do ventrículo direito. Esses vasos são afetados muito menos comumente que os vasos do ventrículo esquerdo. Os maiores efeitos hemodinâmicos da insuficiência cardíaca direita aguda são reduções pronunciadas do débito cardíaco e da pressão sanguínea arterial, e o principal tratamento é a infusão de sangue ou plasma. A derivação do ventrículo direito (anastomosando o átrio direito à artéria pulmonar) pode ser realizada, cirurgicamente, em pacientes com certos **defeitos cardíacos congênitos,** como o severo estreitamento na válvula tricúspide ou o mau desenvolvimento do ventrículo direito. Os efeitos da insuficiência cardíaca direita aguda ou da derivação do ventrículo direito são direcionalmente similares aos previstos pela análise do modelo mostrado na Figura 19-13.

que o gradiente da pressão arteriovenosa pulmonar usual (cerca de 10 a 15 mmHg) prevaleça. Assim, a pressão venosa sistêmica (P_{vs}) deve exceder a pressão venosa pulmonar (P_{pv}) por esse valor. A manutenção da alta pressão venosa sistêmica deve levar ao acúmulo de fluido no tecido (edema) em regiões dependentes do corpo, achado característico em pacientes com insuficiência cardíaca ventricular direita.

Com esses achados em mente, pode-se caracterizar a principal função do ventrículo esquerdo. Do ponto de vista de fornecer fluxo suficiente de sangue para todos os tecidos do corpo, o ventrículo esquerdo sozinho pode se encarregar dessa função. A operação dos dois ventrículos em série não é essencial para fornecer fluxo sanguíneo adequado para os tecidos. A função crucial do ventrículo direito é evitar o aumento da pressão venosa sistêmica (e arterial pulmonar) que seria requerida para forçar o débito cardíaco normal pela resistência vascular pulmonar. Um ventrículo normal direito evitando aumento anormal da pressão venosa sistêmica evita o desenvolvimento de edema extenso nas regiões dependentes do corpo.

PAPEL DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NO CONTROLE DO DÉBITO CARDÍACO

O débito cardíaco é o produto do débito sistólico pela frequência cardíaca. A análise do controle do débito cardíaco tem até agora ficado restrita ao controle do débito sistólico, e o papel da frequência cardíaca não tem sido considerado. A análise do efeito de variação da frequência cardíaca sobre o débito cardíaco é complexa porque a variação da frequência cardíaca altera os outros três fatores (pré-carga, pós-carga e contratilidade) que determinam o débito sistólico (Fig. 19-1). O aumento da frequência cardíaca, por exemplo, encurta a duração da diástole. Assim, o enchimento ventricular é diminuído e a pré-carga é reduzida. Se o aumento na frequência cardíaca alterasse o débito cardíaco a pressão arterial se alteraria, assim a pós-carga seria alterada. Finalmente,

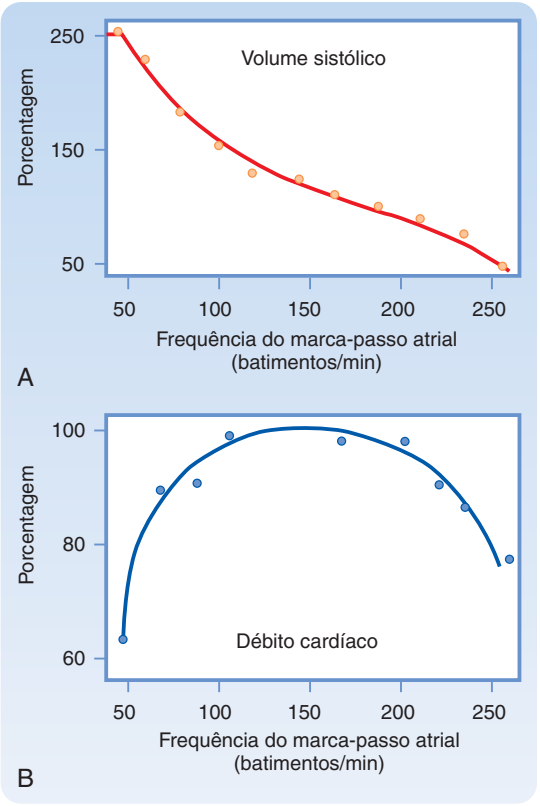
o aumento da frequência cardíaca aumentaria a corrente de influxo de Ca^{++} por minuto nas células do miocárdio (ver também o Capítulo 16), e esse influxo melhoraria a contratilidade do miocárdio.

Os efeitos das variações da frequência cardíaca sobre o débito cardíaco têm sido estudados extensivamente, e os resultados são similares aos mostrados na Figura 19-14. Quando a frequência atrial é aumentada gradualmente, o débito sistólico diminui de forma progressiva (Fig. 19-14, *A*). A redução do débito sistólico é causada pelo tempo menor para o enchimento ventricular. A alteração do débito sistólico não é inversamente proporcional à variação da frequência cardíaca porque a direção da alteração do débito cardíaco (Q_h) é acentuadamente influenciada pelo valor real da frequência cardíaca (Fig. 19-14, *B*). Por exemplo, se a frequência for aumentada de 50 para 100 batimentos/min o aumento da frequência cardíaca aumenta o Q_h. Como o Q_h = VS × FC a diminuição no débito sistólico (VS) dentro dessa faixa de frequência deve ser proporcionalmente menor que o aumento da frequência cardíaca (FC).

Todavia, na faixa de frequências de cerca de 100 a 200 batimentos/min, Q_h não é afetado significativamente por variações da frequência marcada (Fig. 19-14, *B*). Assim, à medida que a frequência é aumentada, a diminuição do débito sistólico deve ser aproximadamente igual ao aumento da frequência cardíaca. Além disso, a auto-regulação vascular generalizada tende a manter o fluxo sanguíneo tecidual constante (ver, também, o Capítulo 17). Essa adaptação leva a variações da pré-carga e da pós-carga que também mantêm Q_h quase constante.

Por fim, nas frequências de marca-passo excessivamente altas (acima de 200 batimentos/min, Fig. 19-14) aumenta a frequência cardíaca e diminui o Q_h. Portanto, a diminuição induzida do débito sistólico deve ter excedido o aumento da frequência cardíaca nessa faixa de frequência de marca-passo. Em tais frequências de marca-passo altas o tempo de enchimento ventricular é diminuído de forma acentuada, a compensação passa a ser inadequada e o débito cardíaco diminui abruptamente. Embora a relação do Q_h com a frequência cardíaca seja caracteristicamente a do U invertido na população geral, a relação varia em termos quantitativos entre os indivíduos e nos estados fisiológicos.

Correlações fortes entre a frequência cardíaca e o débito cardíaco devem ser interpretadas com cuidado. Em indivíduos em exercício, por exemplo, o débito cardíaco e a frequência cardíaca em geral aumentam proporcionalmente, e o débito sistólico pode permanecer constante ou aumentar apenas ligeiramente (ver Exercício). A tentação é grande para se concluir que o aumento do débito cardíaco durante o exercício deve ser causado apenas pelo aumento observado da frequência cardíaca. Entretanto, a Figura 19-14 mostra que dentro de ampla faixa de frequências cardíacas, qualquer variação da frequência pode ter pequena influência no



● **Figura 19-14.** Alterações no débito sistólico **(A)** e no débito cardíaco **(B)** induzidos pela variação da frequência do marca-passo e dos átrios. (Redesenhado de Kumada M et al.: Jpn J Physiol 17:538, 1967).

NA CLÍNICA

A relação característica entre débito cardíaco e frequência cardíaca explica a necessidade urgente do tratamento de pacientes com frequência cardíaca excessivamente lenta ou rápida. A **bradicardia** profunda (baixa frequência) deve ocorrer como resultado de ritmo sinusal lento em pacientes com **síndrome da doença do seio** ou como resultado de ritmo idioventricular lento, em pacientes com **bloqueio completo atrioventricular.** Em cada distúrbio de ritmo a capacidade dos ventrículos para se encher durante a diástole prolongada é limitada (frequentemente, pelo pericárdio não-extensível). Assim, o débito cardíaco em geral diminui substancialmente porque a frequência cardíaca muito lenta não pode ser contrabalançada por débito sistólico muito aumentado. Consequentemente, essas bradicardias com muita frequência requerem a instalação de marca-passo artificial.

A frequência cardíaca excessivamente alta em pacientes com **taquicardia supraventricular** ou **ventricular** frequentemente requer tratamento de emergência, porque esses pacientes têm débito cardíaco que pode ser criticamente diminuído. Nesses pacientes, o tempo de enchimento fica muito restrito em frequências cardíacas muito altas que, mesmo em pequenas reduções adicionais do tempo de enchimento, causam reduções desproporcionalmente severas do volume de enchimento. A lentificação da taquicardia para um ritmo mais normal pode, em geral, ser produzida por meios farmacológicos, mas a cardioversão elétrica pode ser requerida em emergências (Capítulo 16).

débito cardíaco. O aumento principal do débito cardíaco durante o exercício deve, portanto, ser atribuído a outros fatores. Tais fatores subordinados incluem a redução pronunciada da resistência periférica devida à vasodilatação nos músculos esqueléticos ativos e a contratilidade aumentada do músculo cardíaco associada ao aumento generalizado da atividade neural simpática. Contudo, o aumento da frequência cardíaca ainda é fator importante. Dados abundantes mostram que se a frequência cardíaca não puder aumentar de forma normal durante o exercício, o aumento do débito cardíaco e a capacidade para o exercício ficam severamente limitados. Como o débito sistólico varia apenas ligeiramente durante o exercício, o aumento da frequência cardíaca deve desempenhar papel permissivo importante no aumento do débito cardíaco durante o exercício físico.

FATORES ANCILARES QUE AFETAM O SISTEMA VENOSO E O DÉBITO CARDÍACO

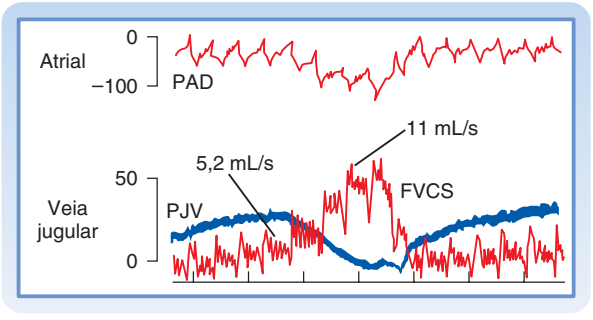
Em seções anteriores deste capítulo as inter-relações da pressão venosa central com o débito cardíaco foram simplificadas restringindo-se a discussão aos efeitos provocados por variáveis isoladas. Entretanto, como o sistema cardiovascular é regulado por muitas alças de controle por *feedback*, suas respostas raramente são simples. A alteração do volume sanguíneo, por exemplo, não só afeta o débito cardíaco de forma direta, pelo mecanismo de Frank Starling, mas também desencadeia reflexos que alteram outros aspectos da função cardíaca (a frequência cardíaca, a condução atrioventricular e a contratilidade do miocárdio) e outras características do sistema vascular (resistência periférica e tônus venomotor). Diversos outros fatores, especialmente a gravidade (Capítulo 17) e a respiração, também regulam o débito cardíaco.

Efeitos Circulatórios na Atividade Respiratória

A atividade periódica normal dos músculos respiratórios produz variações rítmicas do fluxo da veia cava (Fig. 19-15). Durante a respiração, a redução da pressão intratorácica é transmitida aos lumens dos vasos sanguíneos torácicos. A redução da pressão venosa central durante a inspiração aumenta o gradiente de pressão entre as veias extratorácicas e intratorácicas. A aceleração consequente do retorno venoso para o átrio direito é mostrada na Figura 19-15 como aumento do fluxo sanguíneo, na veia cava superior, de 5,2 mL/s durante a expiração para 11 mL/s durante a inspiração.

A redução exagerada da pressão intratorácica produzida pelo forte esforço inspiratório contra a glote fechada (chamada de **manobra de Müller**) não aumenta o retorno venoso proporcionalmente. As veias extratorácicas se colapsam próximo à sua entrada no peito quando suas pressões internas caem abaixo do nível ambiental. Como as veias se colapsam, o fluxo no peito cai momentaneamente (Capítulo 17). A interrupção do fluxo aumenta a pressão a jusante e força o segmento colapsado a novamente se abrir.

Durante a expiração normal, o fluxo para as veias centrais diminui. Entretanto, o fluxo médio do retorno venoso durante a expiração normal excede o fluxo durante o breve período de **apneia** (parada da respiração). Assim, a inspiração normal aparentemente facilita o retorno venoso mais do que a expiração normal o impede. Em parte essa facilitação do retorno venoso é



● **Figura 19-15.** Durante a inspiração normal, a pressão intratorácica no átrio direito (PAD) e a jugular venosa (PJV) diminuem e o fluxo pela veia cava superior (FVCS) aumenta (de 5,2 para 11 mL/s). Todas as pressões são em mmH_2O. A pressão na artéria femoral (não mostrada) não muda substancialmente durante a inspiração normal.

NA CLÍNICA

O aumento dramático da pressão intratorácica induzido pela tosse constitui mecanismo de bombeamento auxiliar para o sangue, a despeito de sua tendência concorrente para impedir o retorno venoso. Como os pacientes submetidos a certos procedimentos diagnósticos, tais como angiografia coronária ou testes eletrofisiológicos da função cardíaca, estão sob risco aumentado de fibrilação ventricular, eles são treinados para tossir de modo ritmado ao comando durante tais procedimentos. Se ocorrer a fibrilação ventricular cada episódio de tosse pode gerar aumento substancial da pressão arterial e do fluxo sanguíneo cerebral suficiente para manter a consciência. A tosse aumenta a pressão intravascular igualmente nas artérias e veias intratorácicas. O sangue é impulsionado para os tecidos extratorácicos devido à pressão aumentada transmitida para as artérias extratorácicas, mas não para as veias extratorácicas, devido às válvulas venosas que evitam o fluxo retrógrado das veias intratorácicas para as extratorácicas.

Na maioria das formas de respiração artificial (ressuscitação boca-a-boca, respiração mecânica) a inflação pulmonar é produzida pela aplicação de pressão endotraqueal acima da pressão atmosférica, e a expiração ocorre pela retração passiva da caixa torácica (Capítulo 21). Assim, a insuflação pulmonar é acompanhada por aumento apreciável da pressão intratorácica. O fluxo na veia cava diminui abruptamente durante a fase de insuflação pulmonar com pressão positiva, quando a pressão endotraqueal aumenta de forma progressiva. Quando é usada a pressão endotraqueal negativa para facilitar a deflação o fluxo na veia cava se acelera mais do que quando os pulmões conseguem se esvaziar passivamente.

implementada pelas válvulas nas veias das extremidades. Essas válvulas evitam qualquer inversão do fluxo durante a expiração. Assim, os músculos respiratórios e as válvulas venosas formam uma bomba auxiliar para o retorno venoso.

Os esforços expiratórios sustentados aumentam a pressão intratorácica e, dessa forma, impedem o retorno venoso. O esforço contra a glote fechada (chamado de **manobra de Valsalva**) ocorre regularmente durante a tosse, a defecação e o levantamento de cargas pesadas. Pressões intratorácicas acima de 100 mmHg têm sido registradas em trompetistas, e pressões mais altas que 400 mmHg têm sido observadas durante paroxismos da tosse. Tais aumentos da pressão são transmitidos diretamente para os lumens das artérias intratorácicas. Cessada a tosse, a pressão arterial cai precipitadamente devido ao impedimento precedente do retorno venoso.

INTER-RELAÇÃO DOS FATORES CENTRAIS E PERIFÉRICOS NO CONTROLE DA CIRCULAÇÃO

A função primária do sistema circulatório é levar os nutrientes necessários para o metabolismo tecidual e o crescimento, e remover os produtos do metabolismo. Previamente, examinamos as contribuições dos componentes do sistema cardiovascular para manter a perfusão tecidual adequada às diferentes condições fisiológicas. Nesta seção, exploraremos as inter-relações de vários componentes do sistema circulatório. O sistema nervoso autonômico e os barorreceptores e quimiorreceptores têm participações essenciais na regulação do sistema cardiovascular. O controle do balanço dos fluidos, pelos rins, com a manutenção do volume sanguíneo, é também muito importante.

Em qualquer sistema bem regulado, o meio de avaliar o grau e a sensibilidade para esse mecanismo regulatório é perturbar o sistema e observar como ele restaura o estado estável preexistente. Esses dois distúrbios, o exercício físico e a hemorragia, serão usados nas seções seguintes para ilustrar a operação de vários fatores regulatórios.

Exercício

Os ajustes cardiovasculares que ocorrem durante o exercício consistem na combinação de fatores neurais e locais (químicos). Os fatores neurais incluem (1) comando central, (2) reflexos que se originam no músculo de contração e (3) o reflexo barorreceptor.

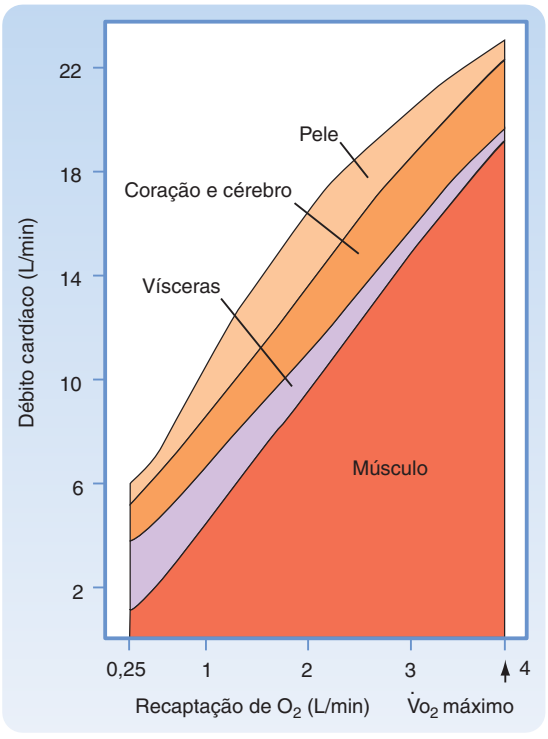
O **comando central** é a ativação cerebrocortical do sistema nervoso simpático, produzindo aceleração cardíaca, aumento da força contrátil do miocárdio e vasoconstrição periférica. Os reflexos são ativados intramuscularmente pela estimulação de mecanorreceptores (pelo estiramento, tensão) e quimiorreceptores (por produtos metabólicos) em resposta à contração muscular. Impulsos desses receptores trafegam na direção central, formando fibras nervosas aferentes mielinizadas (grupo III) e não-mielinizadas (grupo IV). O grupo IV de fibras não-mielinizadas pode representar os quimiorreceptores musculares, visto que nenhum quimiorreceptor morfológico foi identificado. As conexões centrais desse reflexo são desconhecidas, mas a via eferente consiste em fibras nervosas simpáticas para o coração e vasos sanguíneos periféricos. O reflexo barorreceptor é descrito no Capítulo 18, e fatores locais que influenciam o fluxo sanguíneo no músculo esquelético (vasodilatadores metabólicos) são descritos no Capítulo 17. Os quimiorreceptores vasculares são importantes para a regulação do sistema cardiovascular, durante o exercício. A evidência para essa asserção vem de observações de que o pH, a P_{CO_2} e a P_{O_2} do sangue arterial permanecem normais durante o exercício, e que os quimiorreceptores vasculares ficam localizados no lado arterial do sistema circulatório.

Exercício Moderado a Brando

Em animais treinados ou em humanos a antecipação da atividade física inibe os impulsos nervosos vagais para o coração e aumenta a descarga simpática. O resultado é o aumento da frequência cardíaca e da contratilidade no miocárdio. A taquicardia e a contratilidade melhorada aumentam o débito cardíaco.

Resistência Periférica. Quando ocorre a estimulação cardíaca o sistema nervoso simpático também altera a resistência vascular na periferia. A vasoconstrição mediada pelo simpático aumenta a resistência vascular e, dessa forma, direciona o sangue para a pele, para os rins, as regiões esplâncnicas e os músculos inativos (Fig. 19-16). Essa resistência vascular aumentada persiste por todo o período de exercício.

O débito cardíaco e o fluxo sanguíneo para os músculos em atividade aumentam com os progressivos aumentos da intensidade do exercício. O fluxo sanguíneo para o miocárdio aumenta, enquanto o fluxo para o cérebro não é alterado. O fluxo sanguíneo para a pele



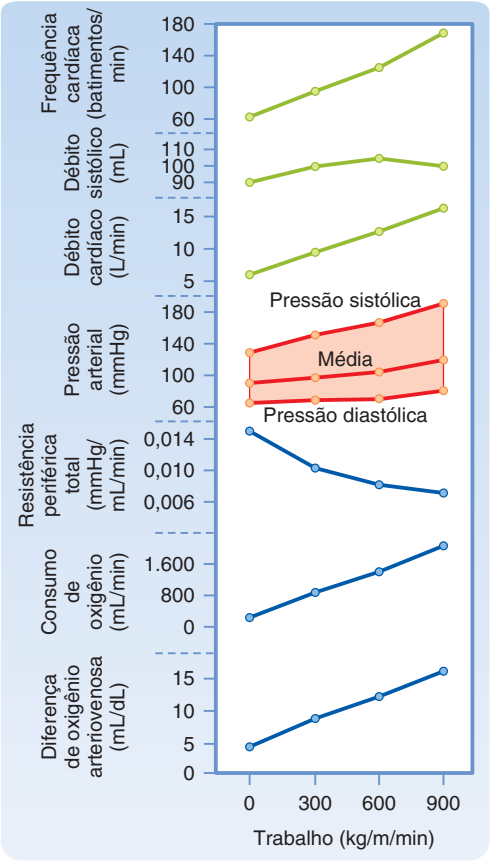
● **Figura 19-16.** Distribuição aproximada do débito cardíaco, no repouso, em níveis diferentes de exercício até o consumo máximo de O_2 ($\dot{V}O_2$máx) em adultos normais jovens. (Redesenhado de Ruch HP, Patton TC: Physiology and Biophysics, 12th ed., Philadelphia, Saunders, 1974.)

inicialmente diminui durante o exercício e, em seguida, aumenta quando a temperatura corporal se eleva com incrementos da duração e da intensidade do exercício. O fluxo sanguíneo pela pele finalmente diminui quando os vasos sanguíneos se contraem, quando o consumo corporal total de O_2 se aproxima de seu valor máximo (Fig. 19-16).

O principal ajuste circulatório para o exercício prolongado ocorre nos vasos de músculos ativos. A formação local de metabólitos vasoativos dilata acentuadamente os vasos de resistência. Essa dilatação progride com o aumento da intensidade do exercício. O potássio é uma das substâncias vasodilatadoras relacionadas com a contração muscular, e esse íon pode ser em parte responsável pela diminuição inicial da resistência vascular nos músculos ativos. Outros fatores contribuintes podem ser a liberação de adenosina e a diminuição do pH tecidual durante o exercício mantido. O acúmulo local de metabólitos relaxa as arteríolas terminais, e o fluxo sanguíneo pelo músculo pode aumentar de 15 a 20 vezes acima do nível de repouso. Essa vasodilatação metabólica dos vasos pré-capilares nos músculos ativos ocorre muito rapidamente após o início do exercício. A diminuição da RPT capacita o coração a bombear mais sangue sob carga menor, e ele bombeia com eficiência muito maior do que se a RPT fosse mantida (Capítulos 17 e 18).

Alterações acentuadas na circulação capilar também ocorrem durante exercícios. No repouso, apenas pequena porcentagem de capilares é perfundida, enquanto no músculo que está se contraindo ativamente todos ou quase todos os capilares contêm sangue fluindo **(recrutamento capilar).** A área da superfície disponível para troca de gases, água e solutos é aumentada muitas vezes. Além disso, a pressão hidrostática nos capilares é aumentada devido ao relaxamento de vasos de resistência. Daí a água e os solutos se movem para o tecido muscular. A pressão nos tecidos aumenta e permanece elevada durante o exercício, enquanto o fluido se move para fora dos capilares. O fluxo linfático é aumentado como resultado do aumento da pressão hidrostática dos capilares e do efeito da massagem dos músculos se contraindo sobre os vasos linfáticos contendo válvulas (Capítulo 17).

O músculo que se contrai extrai avidamente O_2 do sangue perfundido e, assim, aumenta a diferença de O_2 arteriovenoso (Fig. 19-17). Essa liberação de O_2 do vaso é facilitada pelo deslocamento da curva de dissociação da oxiemoglobina durante o exercício. Durante o exercício, uma alta concentração de CO_2 e a formação de ácido lático reduzem o pH tecidual. Essa diminuição do pH, junto com o aumento da temperatura no músculo em contração, desloca a curva de dissociação da oxiemoglobina para a direita (Capítulo 23). Por conseguinte, em qualquer P_{O_2} menos O_2 é ligado pela hemoglobina nas células vermelhas, e como consequência mais O_2 fica disponível para os tecidos. O consumo de oxigênio pode aumentar por até 60 vezes com um aumento de apenas 15 vezes do fluxo sanguíneo muscular. A mioglobina muscular pode servir como reservatório limitado do O_2 durante o exercício, e pode liberar o O_2 ligado em pressões parciais muito baixas. Todavia, a mioglobina pode também facilitar o transporte de O_2 dos capilares para a mitocôndria, servindo como carreador de O_2.



● **Figura 19-17.** Efeitos dos diferentes níveis de exercício sobre variáveis cardiovasculares severas. (Dados de Carlsten A, Grimby G: The Circulatory Response to Muscular Exercise in Man. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1966.)

Débito Cardíaco. Como a atividade simpática aumentada e a inibição da atividade parassimpática do nodo sinoatrial continuam durante o exercício, a taquicardia persiste. Se o trabalho é moderado e constante a frequência cardíaca atingirá certo nível e nele permanecerá por todo o período do exercício. Entretanto, se o trabalho aumenta a frequência cardíaca aumenta concomitantemente até que seja atingido platô de cerca de 180 batimentos/min durante o exercício extenuante. Em contraste com o grande aumento da frequência cardíaca, o aumento do débito sistólico é de apenas 10% a 35%, com valores maiores ocorrendo em indivíduos treinados (Fig. 19-17). Em corredores de distância bem treinados, cujo débito cardíaco pode atingir seis a sete vezes o nível de repouso, o débito sistólico se mantém em cerca de duas vezes o valor de repouso.

Assim, o aumento do débito cardíaco observado durante o exercício está correlacionado, em sua maior parte, com o aumento da frequência cardíaca. Se os barorreceptores são desnervados, o débito cardíaco e as respostas da frequência cardíaca para o exercício são pequenos em comparação com as de indivíduos com barorreceptores normalmente inervados. Entretanto, com desnervação cardíaca total o exercício ainda aumenta o débito cardíaco tanto quanto em indivíduos normais. Esse aumento do débito cardíaco é produzido pela elevação significativa do débito sistólico. Porém, se um antagonista do receptor β-adrenérgico é administrado

em cães com os corações desnervados o desempenho no exercício é prejudicado. O antagonista do receptor β-adrenérgico evita a aceleração cardíaca e melhora a contratilidade causada pelas quantidades aumentadas de catecolaminas circulantes. Portanto, o aumento do débito cardíaco necessário para o desempenho máximo no exercício é limitado.

Retorno Venoso. Além da contribuição feita pela constrição simpaticamente mediada da capacitância dos vasos nas partes exercitadas e não-exercitadas do corpo, o retorno venoso é ajudado pela ação bombeadora auxiliar dos músculos esqueléticos em atividade e pelos músculos da respiração (ver também os Capítulos 21 e 24). Os músculos se contraem intermitentemente, comprimindo as veias que passam por eles. Como as válvulas venosas são orientadas em direção ao coração, as bombas musculares bombeiam o sangue de volta ao átrio direito (Capítulo 17). No exercício, o fluxo do sangue venoso para o coração também é auxiliado pela respiração mais profunda e frequente que aumenta o gradiente de pressão entre as veias abdominais e torácicas (a pressão intratorácica é mais negativa durante o exercício).

Nos humanos, os reservatórios sanguíneos não contribuem para o volume sanguíneo circulante. De fato, o volume sanguíneo é, em geral, reduzido ligeiramente durante o exercício, como evidenciado pelo aumento do valor do hematócrito. Essa diminuição no volume sanguíneo é causada pela perda de água para o exterior, pelo suor, e pela ventilação melhorada e pelo movimento de fluido para os músculos em contração. Entretanto, a perda de fluido é compensada de diversas maneiras. A perda de fluido do compartimento vascular nos músculos em contração eventualmente atinge um platô, quando a pressão do fluido intersticial aumenta e se opõe à pressão hidrostática nos capilares do músculo ativo. A perda de fluido é em parte compensada pelo movimento de fluido das regiões esplâncnicas e musculares inativas para a corrente sanguínea. Esse influxo de fluido resulta de (1) diminuição da pressão hidrostática nos capilares desses tecidos e (2) aumento da osmolaridade plasmática, devido ao movimento de moléculas osmoticamente ativas para o sangue dos músculos em contração muscular. A formação reduzida de urina, pelos rins, também ajuda a conservar a água corporal.

O grande volume de sangue venoso retornando ao coração é bombeado tão eficazmente pelos pulmões e para a aorta que a pressão venosa central permanece essencialmente constante. Assim, o mecanismo de Frank-Starling do grande comprimento inicial das fibras não é responsável pelo maior débito sistólico no exercício moderado. Radiografias de indivíduos em repouso e durante exercício revelam diminuição do tamanho do coração durante o exercício. Entretanto, durante o exercício máximo e quase no máximo, a pressão atrial direita e o volume diastólico final ventricular aumentam e o mecanismo de Frank-Starling contribui para o maior débito sistólico no exercício muito vigoroso.

Pressão Arterial. Se o exercício envolve grande proporção da musculatura corporal, como a corrida ou a natação, a redução da resistência vascular total pode ser considerável. Contudo, a pressão arterial começa a aumentar com o início do exercício, e o aumento da pressão arterial é quase paralelo à intensidade do exercício que é realizado (Fig. 19-17). Portanto, o aumento do débito cardíaco é proporcionalmente maior que a diminuição da RPT. A vasoconstrição produzida nos tecidos inativos pelo sistema nervoso simpático (e, em certo grau, pela liberação de catecolaminas pela medula suprarrenal) é importante para a manutenção da pressão arterial normal ou aumentada. A simpatectomia ou o bloqueio induzido por fármacos das fibras nervosas adrenérgicas simpáticas diminui a pressão arterial (hipotensão) durante o exercício.

A atividade neural simpática também promove vasoconstrição nos músculos esqueléticos ativos, quando músculos adicionais são recrutados. Em experimentos nos quais uma perna trabalha em níveis máximos e, então, a outra perna começa a trabalhar, o fluxo sanguíneo diminui na primeira perna que estava trabalhando. Além disso, os níveis sanguíneos de norepinefrina aumentam significativamente durante o exercício e a maior parte da norepinefrina é liberada pelos nervos simpáticos para os músculos ativos.

Como a temperatura corporal aumenta durante o exercício, os vasos da pele se dilatam em resposta à estimulação térmica do centro regulador de calor no hipotálamo, e a RPT diminui ainda mais. Essa redução da RPT diminuiria a pressão arterial se não fosse pelo débito cardíaco aumentado e pela constrição de arteríolas nos tecidos renal, esplâncnico e outros.

Em geral, a pressão arterial média aumenta durante o exercício como resultado do aumento do débito cardíaco. Entretanto, o efeito do débito cardíaco aumentado é compensado pela diminuição global da RPT, e assim a pressão arterial média só aumenta ligeiramente. A vasoconstrição dos leitos vasculares inativos ajuda a manter a pressão arterial normal para a perfusão adequada dos tecidos ativos. Assim, a pressão arterial média real medida durante o exercício representa o balanço entre o débito cardíaco e a RPT (Capítulo 17). A pressão sistólica, em geral, aumenta muito mais que a pressão diastólica, o que resulta em aumento da pressão de pulso (Fig. 19-17). A maior pressão de pulso é, em grande parte, atribuída ao maior débito sistólico, mas também à ejeção mais rápida do sangue pelo ventrículo esquerdo e à diminuição do fluxo periférico diminuído durante o breve período de ejeção ventricular (ver também Capítulo 17).

Exercício Vigoroso

Durante um exercício vigoroso os mecanismos compensatórios começam a falhar. A frequência cardíaca atinge o nível máximo de cerca de 180 batimentos/min, e o débito sistólico atinge um platô. A frequência cardíaca pode, então, diminuir, resultando em diminuição da pressão arterial. O indivíduo frequentemente fica também desidratado. A atividade vasoconstritora excede a influência vasodilatadora nos vasos da pele, com diminuição da perda de calor. A redução da perda de calor pela vasoconstrição cutânea pode levar à temperatura corporal muito alta e à perturbação aguda durante o exercício severo. O pH tecidual e o pH sanguíneo diminuem, como resultado do aumento da produção de ácido lático e de CO_2. O pH diminuído pode ser o fator crítico que determina a quantidade máxima de exercício que determinado indivíduo pode tolerar. A dor muscular, uma sensação subjetiva de exaustão, e a perda da vontade de continuar determinam a tolerância ao exercício. Um resumo dos efeitos neurais e locais do

exercício sobre o sistema cardiovascular é esquematizado na Figura 19-18.

Recuperação Pós-exercício

Quando o exercício cessa, a frequência cardíaca e o débito cardíaco diminuem rapidamente — o controle simpático para o coração é em sua maior parte removido. Em contraste, a RPT permanece baixa por algum tempo após o exercício cessar, presumivelmente devido aos metabólitos vasodilatadores que se acumularam durante o período de exercício. Como resultado do débito cardíaco diminuído e da persistência da vasodilatação nos músculos, a pressão arterial cai com frequência abaixo dos níveis pré-exercício por breves períodos. A pressão arterial é, então, estabilizada nos níveis normais pelos reflexos barorreceptores.

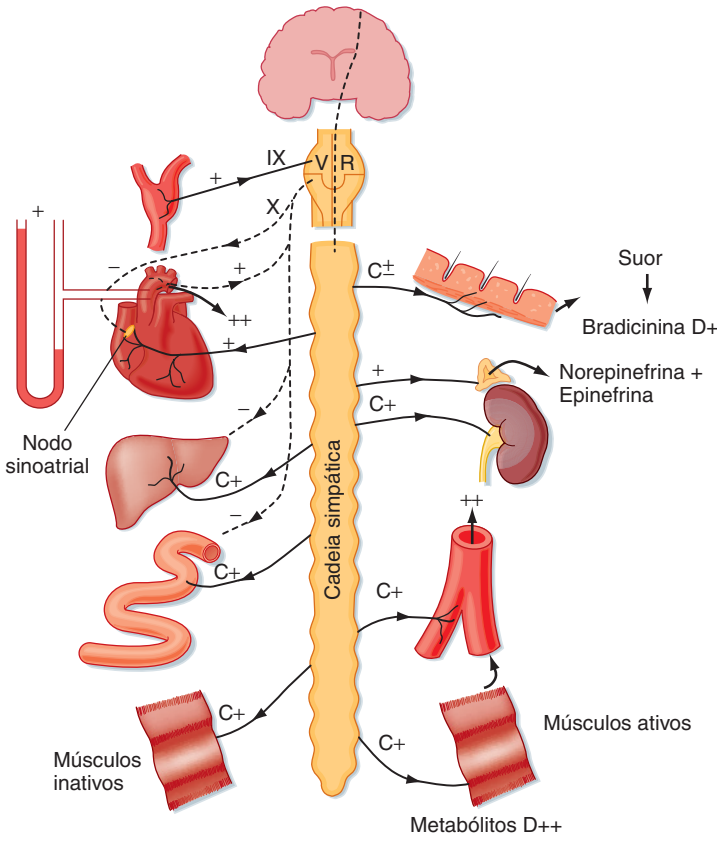
Limites da Performance no Exercício

Os dois fatores principais que limitam o desempenho do músculo esquelético nos humanos são a intensidade da utilização de O_2 pelos músculos e o suprimento de O_2 para eles. Entretanto, o uso de O_2 pelo músculo provavelmente não é fator crítico. Durante o exercício o consumo máximo de O_2 ($\dot{V}O_2$máx) por uma grande porcentagem da massa muscular corporal não é alterado ou tem aumentos apenas leves quando músculos adicionais são ativados. De fato, durante o exercício de uma grande massa de músculos, como ocorre com ciclistas, a adição de exercício bilateral dos braços sem alterar os esforços das pernas nas pedaladas só produz pequeno aumento do débito cardíaco e no $\dot{V}O_2$máx. Entretanto, o exercício adicional dos braços diminui o fluxo sanguíneo para as pernas. Essa vasoconstrição mediada centralmente (reflexo barorreceptor) durante a atividade cardíaca máxima impede a queda da pressão arterial que seria causada pela vasodilatação induzida metabolicamente no músculo ativo. Se o O_2 muscular consumido fosse fator limitante significativo, o recrutamento de mais músculos em contração exigiria o uso de muito mais O_2 para atender à maior necessidade de O_2.

A limitação do fornecimento de O_2 poderia ser causada pela oxigenação inadequada do sangue nos pulmões ou pela limitação do fornecimento de sangue carregado com O_2 para os músculos. A falha da oxigenação completa do sangue pelos pulmões pode ser excluída porque mesmo com exercício mais extremo ao nível do mar, o sangue arterial é completamente saturado com O_2. Portanto, a liberação de O_2 para os músculos ativos (ou o fluxo sanguíneo, porque é normal o sangue arterial com conteúdo de O_2) parece ser o fator limitante no desempenho muscular. Essa limitação poderia ser causada pela incapacidade de aumentar o débito cardíaco acima de um nível crítico. Por outro lado, essa incapacidade é causada pela limitação do débito sistólico porque a frequência cardíaca atinge níveis máximos antes que a $\dot{V}O_2$máx seja atingida. Assim, o principal fator que limita o desempenho muscular é a capacidade de bombeamento do coração.

Treinamento e Condicionamento Físicos

A resposta do sistema cardiovascular ao exercício regular é o aumento de sua capacidade de liberação de O_2 para os músculos ativos e a melhora da capacidade do músculo em utilizar o O_2. A $\dot{V}O_2$máx varia com o nível de condicionamento físico. O treinamento aumenta progressivamente o $\dot{V}O_2$máx, que atinge um platô no nível mais alto de condicionamento. Os atletas muito treina-



● **Figura 19-18.** Ajustes cardiovasculares no exercício. C, atividade vasoconstritora; D, atividade vasodilatadora; IX, nervo glossofaríngeo; VR, região vasomotora; X, nervo vago; +, atividade aumentada; – , atividade diminuída.

NA CLÍNICA

O treinamento de resistência (*endurance*), como corrida ou natação, aumenta o volume ventricular esquerdo sem aumentar a espessura da parede ventricular esquerda. Em contraste, os exercícios de força, como levantamento de peso, aumentam a espessura da parede ventricular esquerda (hipertrofia) com pequeno efeito sobre o volume ventricular. Entretanto, esse aumento da espessura da parede é pequeno em relação ao observado na hipertensão crônica, onde a pós-carga é persistentemente elevada, devida à alta resistência periférica.

dos têm frequência cardíaca em repouso mais baixa, maior débito sistólico e resistência periférica mais baixa que antes do treinamento ou após o descondicionamento. A frequência cardíaca mais baixa, no repouso, é causada pelo tônus vagal mais intenso e pelo menor tônus simpático. Durante o exercício a frequência cardíaca máxima do indivíduo treinado é a mesma que o de pessoa não treinada, mas é atingida em nível mais alto de exercício.

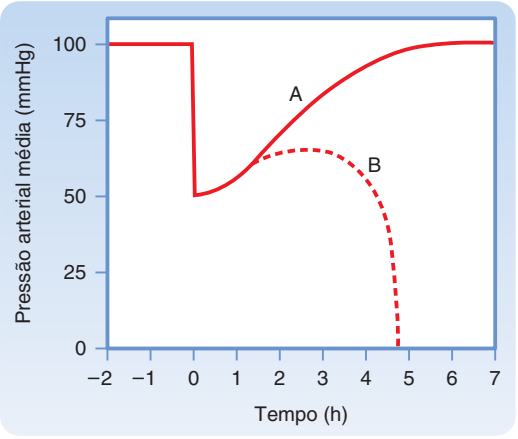
A pessoa treinada apresenta, também, baixa resistência vascular nos músculos. Se o indivíduo exercita uma perna regularmente, durante um longo período, e não exercita a outra perna a resistência vascular é mais baixa e o $\dot{V}O_2$máx é mais alto na perna "treinada" do que na perna "não treinada". O condicionamento físico também é associado à extração maior de O_2 do sangue (diferença arteriovenosa de O_2 maior) pelos músculos. Com o treinamento a longo prazo, a densidade capilar no músculo esquelético aumenta. Também o aumento do número de arteríolas pode explicar a diminuição da resistência vascular muscular. O número de mitocôndrias aumenta, bem como as enzimas oxidativas nas mitocôndrias. Além disso, os níveis na atividade de ATPase, de mioglobina e das enzimas envolvidas no metabolismo lipídico aumentam em resposta ao condicionamento físico.

Hemorragia

O sistema cardiovascular é o principal sistema afetado no indivíduo que perdeu grande quantidade de sangue. As pressões arteriais sistólica, diastólica e de pulso diminuem, e o pulso arterial é rápido e fraco. As veias cutâneas se colapsam e se enchem de maneira lenta, quando comprimidas centralmente. A pele é pálida e levemente cianótica. A respiração é rápida, mas a profundidade da respiração pode ser profunda ou superficial.

Curso das Alterações da Pressão Sanguínea Arterial

O débito cardíaco diminui como resultado da perda sanguínea. A quantidade de sangue removido em uma doação (≈10%) é bem tolerada, apresentando apenas pequena alteração da pressão arterial média. Esse não é o caso quando quantidades maiores são perdidas pela circulação. As alterações da pressão arterial média provocadas pela hemorragia aguda são ilustradas na Figura 19-19. Se sangue suficiente for rapidamente retirado e a pressão arterial média diminuir para 50 mmHg



● **Figura 19-19.** Alterações da pressão arterial média após hemorragia rápida. No tempo zero o sangue é removido rapidamente, reduzindo assim a pressão arterial média para 50 mmHg. Após um período no qual a pressão volta em direção ao nível controle, alguns indivíduos continuam a melhorar até que a pressão controle é restabelecida (*curva A*). Entretanto, em outros indivíduos a pressão começará a cair até que ocorra a morte (*curva B*).

a pressão, então, tende a aumentar espontaneamente em direção ao nível de controle durante os 20 ou 30 minutos seguintes. Em alguns indivíduos (curva A, Fig. 19-19) essa tendência continua e a pressão normal é restabelecida dentro de poucas horas. Em outros (curva B, Fig. 19-19) a pressão inicialmente aumenta após a cessação da hemorragia. A pressão, então, começa a diminuir e continua a cair, com aceleração crescente até que ocorra a morte. Essa deterioração progressiva da função cardiovascular é chamada de choque hemorrágico. Algum tempo após a hemorragia a deterioração do sistema cardiovascular passa a ser irreversível. Pode-se evitar a morte apenas temporariamente com qualquer terapia conhecida, inclusive transfusões maciças de sangue de doadores.

Mecanismos Compensatórios

As variações da pressão arterial imediatamente após a perda sanguínea aguda (Fig. 19-19) indicam que certos mecanismos compensatórios devem estar operando. Qualquer mecanismo que aumente a pressão arterial em direção ao normal em resposta à baixa da pressão é chamado de mecanismo de *feedback* negativo. Esse mecanismo é referido como negativo porque a direção da variação secundária da pressão é oposta à direção da variação inicial após a perda aguda de sangue. São provocadas as seguintes respostas de *feedback* negativo: (1) reflexo barorreceptor, (2) reflexo quimiorreceptor; (3) resposta de isquemia cerebral, (4), reabsorção de fluidos teciduais, (5) liberação de substâncias vasoconstritoras endógenas e (6) conservação renal de sal e água.

Reflexos Barorreceptores. As reduções da pressão arterial média e da pressão de pulso durante a hemorragia diminuem a estimulação de barorreceptores nos seios carotídeos e no arco aórtico (Capítulo 18). Diversas respostas cardiovasculares são assim provocadas, todas tendendo a restabelecer o nível normal da pressão arterial. Essas respostas incluem a redução do tônus

vagal e o aumento do tônus simpático, o aumento da frequência cardíaca e da contratilidade do miocárdio.

O tônus simpático aumentado também produz venoconstrição generalizada, que tem as mesmas consequências hemodinâmicas que a transfusão de sangue (Fig. 19-9). A ativação simpática contrai certos reservatórios de sangue. Essa vasoconstrição atua como autotransfusão de sangue para a circulação. Nos humanos os ramos cutâneos, pulmonar e hepático dos vasos constituem os principais reservatórios de sangue.

A constrição arteriolar generalizada é uma resposta proeminente para a estimulação barorreceptora reduzida durante a hemorragia. O aumento reflexo da resistência periférica minimiza a queda da pressão arterial causada pela redução do débito cardíaco. A Figura 19-20 mostra o efeito da perda de 8% de sangue sobre a pressão aórtica média. Quando os dois vagos são cortados para eliminar a influência dos barorreceptores do arco aórtico e apenas os barorreceptores do seio carotídeo operam (Fig. 19-20, *A*), essa hemorragia diminui a pressão aórtica média por 14%. Essa alteração da pressão não difere significativamente do declínio da pressão (12%) provocado pela mesma hemorragia antes da vagotomia (não mostrado). Quando os seios carotídeos são desnervados e os reflexos dos barorreceptores aórticos ficam intactos, 8% da perda de sangue diminuem a pressão aórtica média em 38% (Fig. 19-20, *B*). Assim, os barorreceptores do seio carotídeo são mais eficazes que os barorreceptores aórticos em atenuar a queda da pressão. Todavia, o reflexo do barorreceptor aórtico também deve estar operando, porque quando ambos os conjuntos de vias aferentes barorreceptoras são interrompidos (Fig. 19-20, *C*) 8% de perda de sangue reduzem a pressão arterial em 48%.

A constrição arteriolar é generalizada durante a hemorragia, mas não é uniforme. A vasoconstrição é mais pronunciada na pele, no músculo esquelético e nos leitos vasculares esplâncnicos, e é leve ou ausente nas circulações cerebral e coronária em resposta à hemorragia. Em muitas situações a resistência vascular cerebral e coronária é diminuída. A redução do débito cardíaco é redistribuída para favorecer o fluxo do cérebro e do coração.

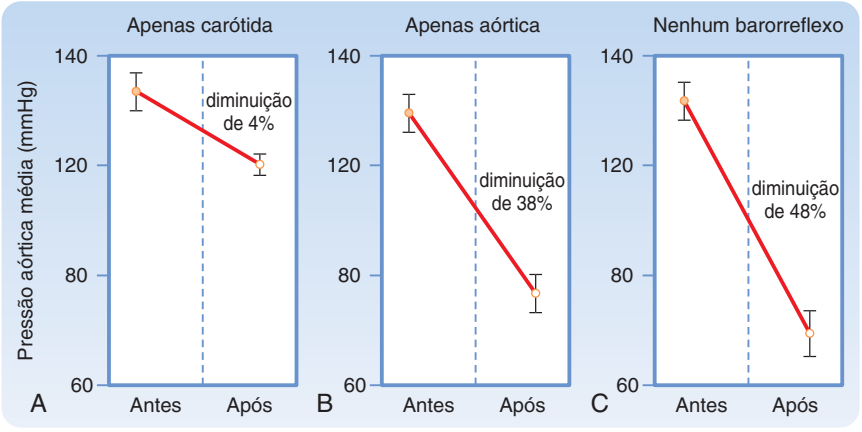
Nos estágios iniciais de uma hemorragia leve a moderada a resistência renal muda apenas ligeiramente. A tendência à atividade simpática aumentada para contrair os vasos renais é ajudada pelos mecanismos autoregulatórios (Capítulos 18 e 32). Com uma hemorragia mais prolongada e severa, entretanto, a vasoconstrição renal passa a ser intensa.

A severa vasoconstrição renal e esplâncnica, durante a hemorragia, favorece o coração e o cérebro. Entretanto, se tal constrição persiste por mais tempo ela pode ser prejudicial. Frequentemente os pacientes sobrevivem ao período de hipotensão aguda de uma hemorragia severa e prolongada apenas para morrer alguns dias mais tarde da falência renal que resulta da isquemia renal. A isquemia intestinal também tem seus efeitos. Por exemplo, o sangramento intestinal e a ruptura extensa da mucosa podem ocorrer após algumas horas de hipotensão hemorrágica. Além disso, o fluxo esplâncnico diminuído entumesce as células centrilobulares no fígado (*i. e.,* as células próximas às veias centrais). A obstrução resultante dos sinusoides hepáticos aumenta a pressão venosa porta, e essa resposta intensifica a perda de sangue intestinal.

Reflexos Quimiorreceptores. Reduções da pressão arterial abaixo de 60 mmHg não provocam qualquer resposta adicional dos reflexos barorreceptores porque o nível de pressão constitui o limiar para a estimulação (Capítulo 18). Entretanto, a queda da pressão arterial pode estimular os quimiorreceptores periféricos devido ao fluxo sanguíneo local inadequado, que leva à hipóxia do tecido quimiorreceptor. A excitação quimiorreceptora pode, então, melhorar a vasoconstrição periférica já existente, provocada pelos reflexos barorreceptores. Além disso, a estimulação respiratória auxilia o retorno venoso pelo mecanismo auxiliar de bombeamento, descrito antes (ver também Capítulo 24).

Isquemia Cerebral. Quando a pressão arterial cai abaixo de 40 mmHg como consequência da perda de sangue a isquemia cerebral resultante ativa o sistema simpático suprarrenal. A descarga do sistema nervoso é diversas vezes maior que a atividade neural máxima que ocorre quando os barorreceptores param de ser estimulados. A vasoconstrição e o aumento na contratilidade do miocárdio podem ser pronunciados. Com graus mais severos de isquemia cerebral, entretanto, os centros vagais também são ativados. A bradicardia resultante agrava a hipotensão que iniciou a isquemia cerebral.

Reabsorção de Fluidos Teciduais. A hipotensão arterial, a constrição arteriolar e a pressão venosa reduzida durante a hipotensão hemorrágica diminuem a pressão



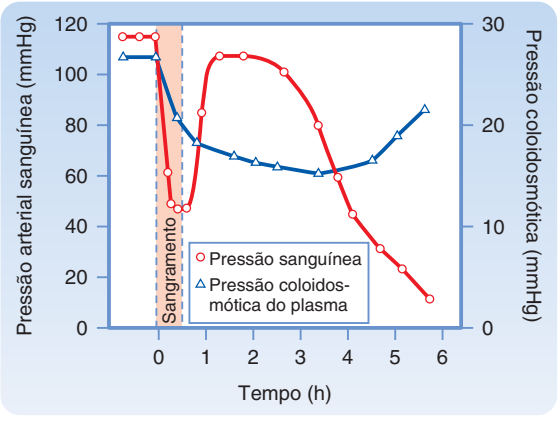
● **Figura 19-20.** Alterações na pressão aórtica média em resposta à perda sanguínea de 8% em três grupos de indivíduos. **A,** Os barorreceptores do seio carotídeo estão intactos e os reflexos aórticos foram interrompidos. **B,** Os reflexos aórticos estão intactos e os reflexos do seio carotídeo foram interrompidos. **C,** Todos os reflexos sino-aórticos foram interrompidos. (Dados de Shepherd JT: Circulation 50:418, 1974; derivado de dados de Edis Aj: Am J Physiol 221:1352, 1971.)

hidrostática nos capilares. O balanço dessas forças promove a reabsorção do fluido intersticial para o compartimento vascular (Capítulo 17). A rapidez dessa resposta é mostrada na Figura 19-21. Quando 45% do volume estimado de sangue são removidos em um período de 30 minutos a pressão arterial média cai rapidamente e, então, é em grande parte restabelecida até quase ao nível controle. A pressão coloidosmótica plasmática cai de forma acentuada durante o sangramento e continua a diminuir de modo gradual por diversas horas. A redução da pressão coloidosmótica reflete a diluição do sangue pelos fluidos teciduais que contêm pouca proteína.

Quantidades consideráveis de fluido podem, assim, ser removidas da circulação durante a hemorragia. Cerca de 0,25 mL de fluido por minuto e por quilograma de peso corporal podem ser reabsorvidos pelos capilares. Assim, quase 1 L de fluido por hora pode ser autoinfundido dos espaços intersticiais para o sistema circulatório, em um indivíduo médio, após uma perda sanguínea aguda.

Quantidades substanciais de fluido podem se deslocar lentamente do espaço intracelular para o extracelular. Essa troca de fluidos é provavelmente mediada pela secreção de cortisol pelo córtex suprarrenal em resposta à hemorragia. O cortisol parece ser essencial para o restabelecimento completo do volume plasmático após a hemorragia.

Vasoconstritores Endógenos. As catecolaminas epinefrina e norepinefrina são liberadas pela medula suprarrenal em resposta aos mesmos estímulos que provocam a descarga nervosa simpática generalizada (Capítulo 42). Os níveis sanguíneos das catecolaminas são altos durante e após a hemorragia. Quando a perda de sangue é tal que a pressão arterial é reduzida para 40 mmHg, o nível de catecolaminas aumenta mais de 50 vezes. A epinefrina se origina quase exclusivamente da medula suprarrenal, enquanto a norepinefrina é derivada da medula suprarrenal e das terminações nervosas simpáticas periféricas. Essas substâncias humorais reforçam os efeitos da atividade nervosa simpática, listados previamente.



● **Figura 19-21.** Alterações na pressão arterial sanguínea e pressão coloidosmótica do plasma em resposta à retirada de 45% do volume sanguíneo estimado em período de 30 minutos, antes do tempo zero. (Redesenhado de Zweifach BX: Anesthesiology 41:157, 1974.)

A vasopressina (hormônio antidiurético), uma potente vasoconstritora, é secretada pela hipófise posterior em resposta à hemorragia (Capítulos 34 e 40). A concentração plasmática de vasopressina aumenta progressivamente enquanto a pressão sanguínea arterial diminui (Fig. 19-22). Os receptores responsáveis pelo aumento na liberação de vasopressina são os barorreceptores do arco aórtico e do seio carotídeo (pressão alta) e os receptores de estiramento no átrio esquerdo (pressão baixa).

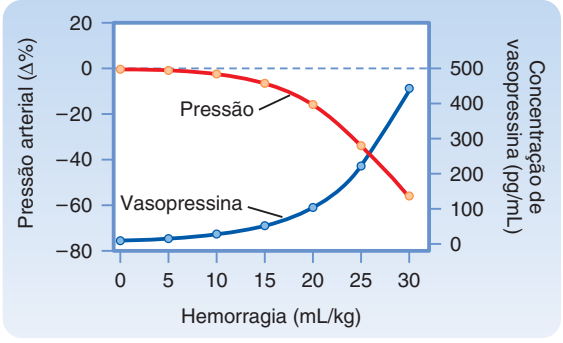
A perfusão renal diminuída durante a hipotensão hemorrágica leva à secreção de renina pelo aparelho justaglomerular (Capítulo 34). Essa enzima atua sobre a proteína plasmática angiotensinogênio para formar o decapeptídeo angiotensina I, que em seguida é clivado para o octopeptídeo ativo angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA); a angiotensina II é vasoconstritora muito potente.

Conservação Renal de Sal e Água. Os fluidos e eletrólitos são conservados pelos rins durante a hemorragia em resposta a vários estímulos, incluindo a secreção aumentada de vasopressina já vista (Fig. 19-22) e a atividade aumentada dos nervos simpáticos renais, com aumento da reabsorção de NaCl pelo néfron (excreção diminuída). A pressão arterial mais baixa diminui a intensidade da filtração glomerular, o que também diminui a excreção de água e eletrólitos. Além disso, os níveis elevados de angiotensina II, como descrito antes, estimulam a liberação de aldosterona pelo córtex suprarrenal. A aldosterona, em consequência, estimula a reabsorção de NaCl pelos néfrons. Assim, a excreção de NaCl e água é diminuída (ver também Capítulo 34).

Mecanismos Descompensatórios

Em contraste com os mecanismos de *feedback* negativos, a hemorragia também provoca mecanismos latentes de *feedback* positivo. Esses mecanismos exageram qualquer variação primária iniciada pela perda de sangue. Especificamente, os mecanismos de *feedback* positivo agravam a hipotensão induzida pela perda de sangue e tendem a promover um ciclo vicioso que pode levar à morte.

O mecanismo de *feedback* positivo levará a um ciclo vicioso na dependência do ganho desse mecanismo. O ganho é a proporção da alteração secundária provocada por um determinado mecanismo para o início da própria



● **Figura 19-22.** Alterações percentuais médias da pressão sanguínea arterial e da concentração plasmática de vasopressina em resposta à perda de sangue. (Redesenhado de Shen YT et al: Circ Res 68:1422, 1991.)

alteração. Um ganho maior que 1 induz ao ciclo vicioso; o ganho menor que 1, não. Considere os mecanismos de *feedback* positivo com ganho de 2. Se a pressão arterial média for reduzida a 10 mmHg, o mecanismo de *feedback* positivo com ganho de 2 provocaria redução secundária da pressão de 20 mmHg que, por sua vez, causaria consequente redução de 40 mmHg. Assim, cada variação induziria uma subsequente que seria duas vezes maior. Portanto, a pressão arterial média diminuiria com intensidade cada vez maior até a ocorrência da morte. Esse processo está descrito na curva B da Figura 19-19.

Inversamente, o mecanismo de *feedback* positivo, com ganho de 0,5, também exagera qualquer variação da pressão arterial média, mas a mudança não levaria necessariamente à morte. Se a pressão arterial repentinamente diminuísse em 10 mmHg, o mecanismo de *feedback* positivo produziria queda secundária e adicional de 5 mmHg. Essa diminuição, em consequência, provocaria o decréscimo posterior de 2,5 mmHg. O processo continuaria com valores cada vez menores até que a pressão atingisse o estado de equilíbrio.

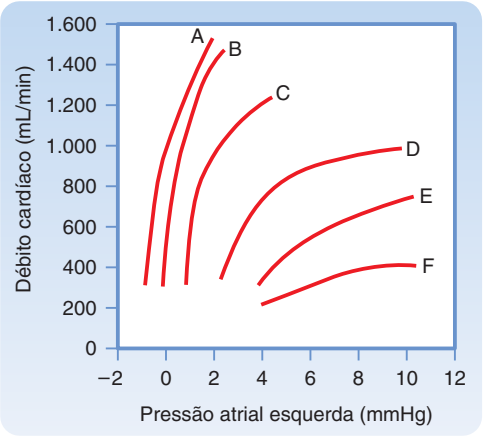
Alguns dos mais importantes mecanismos de *feedback* positivo que são evidentes durante a hemorragia incluem (1) insuficiência cardíaca; (2) acidose, (3) depressão do sistema nervoso central, (4) aberrações da coagulação sanguínea e (5) depressão no sistema fagocitário mononuclear (SFM).*

Falência Cardíaca. O papel da insuficiência cardíaca na progressão do choque, durante a hemorragia, é controverso. Todos os investigadores concordam que o coração falha terminalmente, mas as opiniões diferem sobre a importância da insuficiência cardíaca durante os estágios iniciais da hipotensão hemorrágica. Deslocamentos para a direita das curvas da função ventricular (Fig. 19-23) fornecem evidência de depressão progressiva da contratilidade do miocárdio durante a hemorragia.

A hipotensão induzida pela hemorragia reduz o fluxo sanguíneo coronário e, portanto, deprime a função ventricular. A redução consequente no débito cardíaco, por sua vez, reduz a pressão arterial, exemplo clássico de mecanismo de *feedback* positivo. Além disso, o fluxo sanguíneo reduzido para os tecidos periféricos leva ao acúmulo de metabólitos vasodilatadores que diminuem a resistência periférica e, assim, agravam a queda na pressão arterial.

Acidose. O fluxo sanguíneo inadequado durante a hemorragia, afeta o metabolismo de todas as células. A diminuição da liberação de O_2 para as células acelera a produção tecidual de ácido lático e outros metabólitos ácidos. Além disso, a função prejudicada do rim impede a excreção adequada do excesso de H^+, situação de acidose metabólica generalizada. O efeito depressivo resultante da acidose sobre o coração, por sua vez, reduz a perfusão tecidual e, assim, agrava a acidose metabólica. A acidose também reduz a reatividade do coração e dos vasos de resistência para as catecolaminas liberadas neuralmente e circulantes e, portanto, intensifica a hipotensão.

* O SFM (antes conhecido como sistema reticuloendotelial) consiste em macrófagos distribuídos pelo corpo. Eles são derivados da medula óssea e existem por curto período na circulação sanguínea, como monócitos. Então eles migram para os tecidos, onde fagocitam material estranho e apresentam antígenos para os linfócitos iniciarem a resposta imune adaptativa. As células do SFM incluem as células de Kupffer do fígado, os macrófagos alveolares, a micróglia e as células de Langerhans.



● **Figura 19-23.** Curvas de função ventricular do ventrículo esquerdo durante o curso do choque hemorrágico. A curva A representa a curva de função controle; curva B, 117 minutos; curva C, 247 minutos; curva D, 280 minutos; curva E, 295 minutos; e curva F, 310 minutos após o início da hemorragia. (Redesenhado de Crowell JW, Guyton AC: Am J Physiol 203: 248, 1962.)

Depressão do Sistema Nervoso Central. A hipotensão, no choque, reduz o fluxo sanguíneo cerebral. Graus moderados de isquemia cerebral induzem a estimulação nervosa simpática pronunciada do coração, das arteríolas e das veias, como notado antes. Entretanto, na hipotensão severa os centros cardiovasculares no tronco cerebral eventualmente ficam deprimidos devido ao fluxo sanguíneo cerebral inadequado. A perda resultante do tônus simpático, então, reduz o débito cardíaco e a resistência periférica. A redução consequente da pressão arterial média intensifica a perfusão cerebral inadequada.

Opioides endógenos, como encefalinas e β-endorfinas, podem ser liberados na substância no cérebro e na circulação em resposta aos mesmos estresses que provocam o choque circulatório. Os opioides são armazenados junto com as catecolaminas em grânulos secretórios na medula suprarrenal e nas terminações dos nervos simpáticos, e são liberados juntos em resposta ao estresse. Estímulo similar libera β-endorfina e hormônio adrenocorticotrópico pela glândula hipófise anterior. Os opioides deprimem os centros do tronco cerebral que medeiam algumas das adaptações compensatórias da perda de sangue, da endotoxemia e de outros estresses provocados pelo choque. Inversamente, a naloxona, antagonista opioide, melhora a função cardiovascular e a sobrevivência em várias formas de choque.

Aberrações na Coagulação Sanguínea. As alterações da coagulação sanguínea após a hemorragia são tipicamente bifásicas. Uma fase inicial de hipercoagulabilidade é seguida por uma fase secundária de hipocoagulabilidade e fibrinólise. Na fase inicial as plaquetas e leucócitos aderem ao endotélio vascular, e coágulos intravasculares ou trombos se desenvolvem dentro de alguns minutos após o início da hemorragia severa. A coagulação pode ser extensa através dos pequenos vasos sanguíneos.

A fase inicial é ainda mais reforçada pela liberação de tromboxana A_2 por vários tecidos isquêmicos. A trom-

boxana A_2 agrega as plaquetas. À medida que aumenta a agregação das plaquetas, mais tromboxana A_2 é liberada e mais plaquetas são agregadas. Essa forma de *feedback* positivo intensifica e prolonga a tendência à coagulação. A mortalidade de certos procedimentos rotineiros provocada pelo choque tem sido reduzida consideravelmente pela administração de anticoagulantes como a heparina.

Sistema Fagocitário Mononuclear. Durante o curso da hipotensão hemorrágica a função do SFM fica deprimida. A atividade fagocitária do SFM é modulada por proteína opsônica. A atividade opsônica, no plasma, diminui durante o choque, e essa alteração pode explicar em parte a depressão da função do SFM. Como resultado, os mecanismos de defesa antibacterianos e antitoxinas ficam comprometidos. As endotoxinas da flora bacteriana normal do intestino entram constantemente na circulação. Ordinariamente elas são inativadas pelo SFM, principalmente no fígado. Quando o SFM é deprimido essas endotoxinas invadem a circulação geral. As endotoxinas produzem profunda vasodilatação generalizada, em grande parte pela indução da síntese de isoforma de óxido nítrico sintase no músculo liso de vasos sanguíneos. A vasodilatação profunda agrava as mudanças hemodinâmicas causadas pela perda de sangue.

Além de seu papel na inativação de endotoxinas, os macrófagos liberam muitos dos mediadores associados ao choque. Esses mediadores incluem as hidrolases ácidas, as proteases neutras, os radicais livres de oxigênio, certos fatores de coagulação e os seguintes derivados de ácido aracdônico: prostaglandinas, tromboxanas e leucotrienos. Os macrófagos também liberam certas monócinas que modulam a regulação da temperatura, o metabolismo intermediário, a secreção hormonal e o sistema imune.

Interações dos Mecanismos de Feedback Positivo e Negativo

A hemorragia provoca grande número de distúrbios circulatórios e metabólicos. Algumas dessas variações são compensatórias e outras são não-compensatórias. Alguns desses mecanismos de *feedback* têm ganho alto, e outros têm ganho baixo. Além disso, o ganho de muitos mecanismos específicos varia com a severidade da hemorragia. Por exemplo, com apenas uma leve perda de sangue a pressão arterial média é mantida dentro da faixa normal e o ganho dos reflexos barorreceptores é alto. Com maiores perdas de sangue, quando a pressão arterial média fica abaixo de 60 mmHg (*i. e.,* abaixo do limiar para os barorreceptores), reduções posteriores da pressão não têm influência adicional nos reflexos barorreceptores. Assim, abaixo dessa pressão crítica o ganho do reflexo barorreceptor é zero ou quase zero.

Em geral, com graus menores de perda sanguínea os ganhos dos mecanismos de *feedback* negativo são altos, enquanto os dos mecanismos de *feedback* positivo são baixos. O oposto é verdade com hemorragia mais severa. Os ganhos de vários mecanismos se somam algebricamente. Portanto, a possibilidade de o ciclo vicioso se desenvolver depende de que a soma dos ganhos positivo e negativo exceda 1. Os ganhos totais acima de 1 são de curso mais parecido com perdas severas de sangue. Portanto, para evitar o ciclo vicioso as hemorragias sérias devem ser tratadas sem perda de tempo e de modo intensivo, preferencialmente por transfusão de sangue total, antes que o processo se torne irreversível.

CONCEITOS-CHAVE

1. Duas importantes relações entre o débito cardíaco (Q_h) e a pressão venosa central (P_v) prevalecem no sistema cardiovascular. Em relação ao coração, Q_h varia diretamente com a P_v (ou pré-carga) dentro de ampla faixa da P_v. Essa relação é representada pela curva da função cardíaca e é expressa pelo mecanismo de Frank-Starling no sistema vascular. No sistema vascular, a P_v varia inversamente com o Q_h. Essa relação é representada pela curva da função vascular e reflete o fato de que quando Q_h aumenta a maior fração do volume sanguíneo total reside nas artérias, com menor volume nas veias.
2. Os principais mecanismos cardíacos que governam o débito cardíaco são as variações do número de pontes cruzadas miocárdicas que interagem e da afinidade das proteínas contráteis com o Ca^{++}. Os principais fatores que governam a curva da função vascular são as complacências arterial e venosa, a resistência vascular periférica e o fluxo sanguíneo total.
3. Os valores de equilíbrio de Q_h e P_v que prevalecem sob dado conjunto de condições são determinados pela intersecção das curvas de função cardíaca e vascular. Nas frequências cardíacas muito baixas e muito altas o coração é incapaz de bombear um Q_h adequado. Nas frequências cardíacas muito baixas o maior enchimento durante a diástole não pode ser compensado pelo pequeno número de contrações cardíacas por minuto. Nas frequências cardíacas muito altas o maior número de contrações por minuto não pode compensar o tempo inadequado de preenchimento.
4. A gravidade influencia Q_h, por que as veias são muito complacentes, e quantidades substanciais de sangue tendem a se acumular nas veias das partes dependentes do corpo. A respiração altera o gradiente de pressão entre as veias intra e extratorácicas. Assim, a respiração atua como bomba auxiliar que pode afetar o nível médio de Q_h e induzir variações rítmicas do débito sistólico durante as várias fases do ciclo respiratório.
5. Na antecipação do exercício os impulsos do nervo vago para o coração são inibidos e o sistema nervoso simpático é ativado pelo comando central. O resultado é o aumento da frequência cardíaca, da força contrátil do miocárdio e da resistência vascular regional. Além disso, a resistência vascular aumenta na pele, nos rins, nas regiões esplâncnicas e nos músculos inativos, diminuindo de forma acentuada nos músculos ativos. O efeito global é a redução pronunciada da resistência periférica total com a contribuição da ação da bomba auxiliar dos músculos esqueléticos em contração, que aumentam muito o retorno venoso. O aumento da frequência cardíaca e da contratilidade do miocárdio induz a ativação dos nervos simpáticos cardíacos e torna o coração capaz de transferir sangue para as circulações pul-

monar e sistêmica aumentando, dessa forma, o débito cardíaco. O débito sistólico só aumenta ligeiramente. O consumo de O_2 e a extração de O_2 sanguíneo aumentam e a pressão sistólica e a pressão sanguínea média aumentam pouco durante o exercício conforme a temperatura corporal aumente com o exercício, e os vasos sanguíneos na pele se dilatam. Todavia, quando a frequência cardíaca atinge seu máximo durante o exercício intenso os vasos da pele se contraem. Isso aumenta o volume sanguíneo efetivo, mas causa aumento maior na temperatura corporal e sensação de exaustão. O fator limitante no desempenho do exercício é a oferta de sangue para os músculos ativos.

6. Perdas agudas de sangue induzem taquicardia, hipotensão, constrição arteriolar e venoconstrição generalizadas. A perda aguda de sangue ativa diversos mecanismos de *feedback* negativo (compensatórios), como os reflexos barorreceptor e quimiorreceptor, as respostas à isquemia cerebral moderada, a reabsorção de fluidos teciduais, a liberação de vasoconstritores endógenos e a conservação renal de água e eletrólitos. A perda sanguínea aguda também ativa diversos mecanismos de *feedback* positivo (não-compensatórios), como a insuficiência cardíaca, a acidose, a depressão do sistema nervoso central, as aberrações da coagulação sanguínea e a depressão do sistema fagocitário mononuclear. A consequência da perda sanguínea aguda depende da soma dos ganhos dos mecanismos de *feedback* positivos e negativos e das interações entre esses mecanismos.

SEÇÃO CINCO

O SISTEMA RESPIRATÓRIO

Michele M. Cloutier e Roger S. Thrall

CAPÍTULO 20 Estrutura e Função do Sistema Respiratório

CAPÍTULO 21 Propriedades Mecânicas do Pulmão e da Caixa Torácica: Estática e Dinâmica

CAPÍTULO 22 Ventilação ($\dot{V}$), Perfusão ($\dot{Q}$) e as Relações $\dot{V}/\dot{Q}$

CAPÍTULO 23 Transporte do Oxigênio e do Dióxido de Carbono

CAPÍTULO 24 Controle da Respiração

CAPÍTULO 25 Funções Não Respiratórias do Pulmão

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 20

Estrutura e Função do Sistema Respiratório

A função principal do pulmão é a troca gasosa, que consiste em movimentar O_2 para o interior do corpo e remover o CO_2. O pulmão também desempenha papel na defesa imunológica, por funcionar como barreira primária entre o mundo exterior e o interior do corpo. Finalmente, o pulmão é um órgão metabólico que sintetiza e metaboliza numerosos compostos. Este capítulo apresenta a visão geral da anatomia pulmonar (*i. e.*, vias aéreas superiores e inferiores, músculos, inervação), crescimento e desenvolvimento do pulmão normal e do idoso, e os fluidos que permanecem em diversos sítios anatômicos, com ênfase especial nas características específicas dos pulmões. As características metabólicas do pulmão são discutidas no Capítulo 25.

ANATOMIA PULMONAR

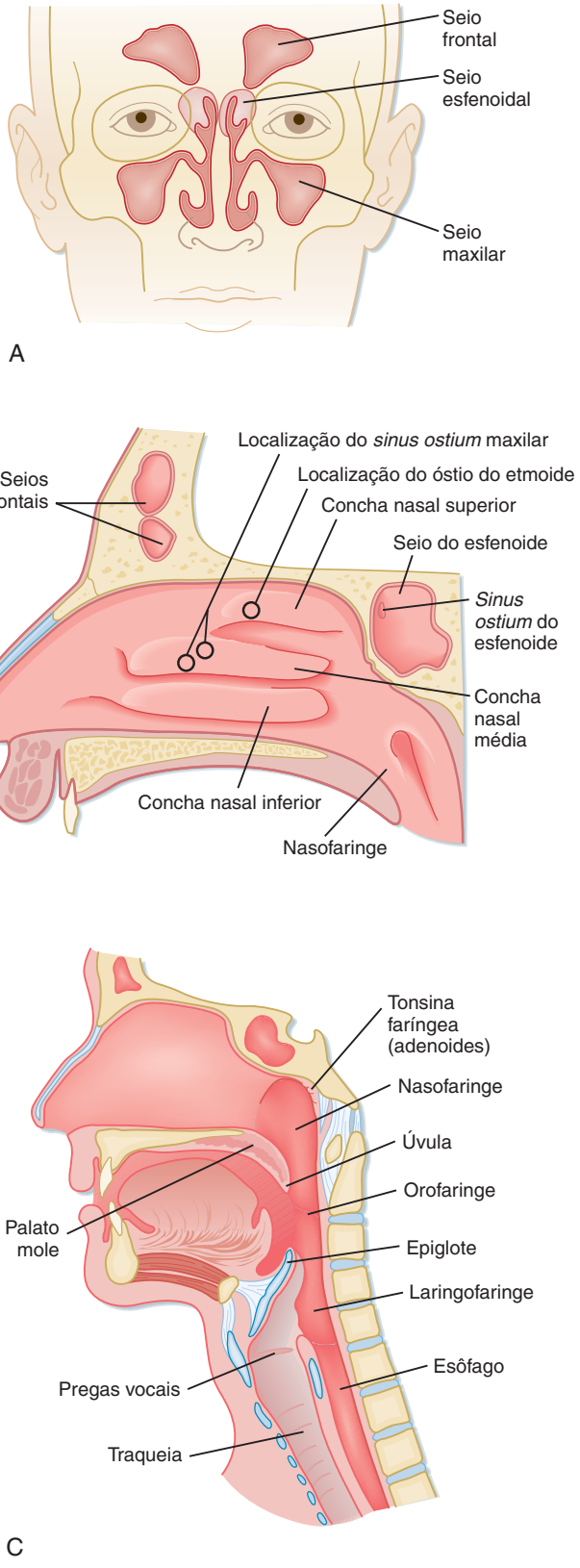
Os pulmões ficam contidos em espaço com volume de aproximadamente 4 L, mas eles têm uma área de superfície, para trocas gasosas, que é o tamanho de uma quadra de tênis (≈85 m^2). Essa grande área de superfície é composta de uma miríade de unidades respiratórias com funcionamento independente. Diferentemente do coração, mas de modo semelhante aos rins, os pulmões demonstram unidade funcional; isto é, cada unidade tem estrutura idêntica e funciona de forma similar a qualquer outra unidade. Devido às divisões do pulmão e aos sítios de doença serem designados por suas localizações anatômicas (lobo superior direito, lobo inferior esquerdo etc.), é essencial compreender a anatomia pulmonar para relacionar clinicamente a fisiologia respiratória com a fisiopatologia. Em adultos, os pulmões pesam cerca de 1 kg, com o tecido pulmonar correspondendo a 60% do peso e o restante ao sangue. Os **espaços alveolares** são responsáveis pela maior parte do volume pulmonar; esses espaços são divididos por um tecido designado em conjunto como **interstício.** O interstício é composto, em sua maior parte, de fibras colágenas pulmonares e é espaço em potencial para o acúmulo de fluidos e células.

Vias Aéreas Superiores — Nariz, Seios Nasais, Laringe

O sistema respiratório começa no nariz e termina no **alvéolo** mais distal. Assim, a **cavidade nasal,** a **faringe posterior,** a **glote** e as **pregas vocais,** a **traqueia** e todas as divisões da **árvore traqueobrônquica** são inclusas no sistema respiratório. As **vias aéreas superiores** consistem em todas as estruturas do nariz até as pregas vocais, incluindo seios nasais e a laringe, enquanto as **vias aéreas inferiores** consistem na traqueia, nas vias de condução e nos alvéolos. A principal função das vias aéreas superiores é "condicionar" o ar inspirado, de modo que no momento em que ele alcança a traqueia já esteja na temperatura corporal e completamente umidificado. O nariz também funciona como filtro, aprisionando e eliminando partículas maiores que 10 μm. Por fim, o nariz também provê o senso de olfação. Terminações nervosas no teto do nariz, acima da **concha nasal superior,** levam impulsos através da **placa cribriforme** para o **bulbo olfatório.** O volume do nariz do adulto é de cerca de 20 mL, mas sua área de superfície é muito aumentada pelas **conchas nasais,** que são uma série de três tiras contínuas de tecido com protrusão para o interior da cavidade nasal (Fig. 20-1). Em humanos, o volume de ar que entra nas **narinas,** a cada dia, é da ordem de 10.000 a 15.000 L. A resistência ao fluxo de ar no nariz, durante a respiração calma, responde por aproximadamente 50% da resistência total do sistema respiratório, em torno de 8 cm H_2O/L/s. A resistência nasal aumenta com infecções virais e com maior fluxo de ar, como ocorre durante o exercício. Quando a resistência nasal fica muito elevada, começa a respiração bucal.

O interior do nariz é revestido de epitélio respiratório entremeado com células secretórias de superfície. Essas células secretórias produzem imunoglobulinas, mediadores inflamatórios e interferons importantes, que são a primeira linha de defesa imunológica. Os **seios paranasais,** incluindo os **seios frontais,** os **seios maxilares,** o **seio esfenoide** e o **seio etmoide,** são revestidos por epitélio ciliado e praticamente circundam as vias nasais. Os cílios facilitam o fluxo do muco, originado nas vias aéreas superiores, e limpam as principais vias nasais aproximadamente a cada 15 minutos. Os seios têm duas funções principais — eles deixam o crânio mais leve, o que facilita a postura ereta, e dão ressonância à voz. Eles também podem proteger o cérebro do trauma frontal. O fluido que recobre suas superfícies é continuamente propelido para o nariz. Em alguns seios (p. ex., no **seio maxilar**), a abertura **(óstio)** está na borda superior, o que os torna particularmente suscetíveis à retenção de muco. Os óstios são parcialmente obstruídos em presença de edema nasal, e isso pode resultar na retenção das secreções e em infecção secundária **(sinusite).**

As principais estruturas da laringe incluem a **epiglote,** a **aritenoide** e as **pregas vocais** (Fig. 20-1). Em algumas infecções essas estruturas podem ficar **edemaciadas** (inchadas), contribuindo significativamente para a resistência ao fluxo do ar. A epiglote e a aritenoide "encapam" ou tampam as pregas vocais durante a deglutição. Assim, em circunstâncias normais a epiglote e aritenoi-



● **Figura 20-1.** Desenhos da vista anterior e lateral da cabeça e do pescoço, ilustrando a anatomia das vias aéreas superiores. **A,** Visão anterior dos seios paranasais. **B,** Visão lateral das estruturas da via nasal mostrando as conchas nasais superior, média e inferior e o *sinus ostia*. **C,** Seção lateral sagital da cabeça e do pescoço, mostrando as três divisões da faringe e as estruturas ao redor das vias aéreas.

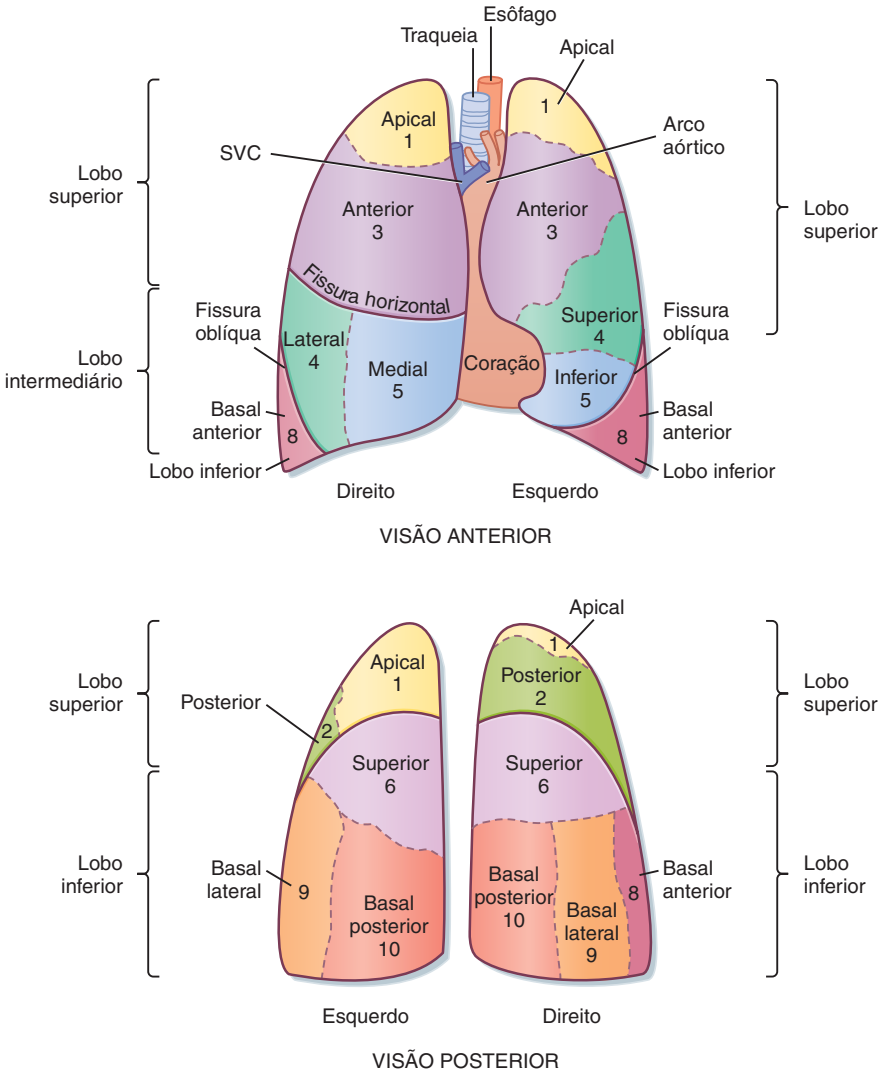
de atuam impedindo a aspiração da comida e de líquidos para o trato respiratório inferior. O ato de engolir o alimento após a **mastigação** ocorre, em geral, dentro de 2 segundos, e é muito sincronizado com reflexos musculares que coordenam a abertura e o fechamento da via aérea. Assim, é permitido ao ar penetrar as vias aéreas inferiores, e a comida e os líquidos são mantidos fora. Pacientes com alguma doença neuromuscular têm reflexos musculares alterados e podem perder esse mecanismo coordenado de deglutição. Assim, eles podem ficar suscetíveis à aspiração de comida e de líquido, o que os coloca em risco de **pneumonia.**

Vias Aéreas Inferiores — Traqueia, Brônquios, Bronquíolos e Unidade Respiratória

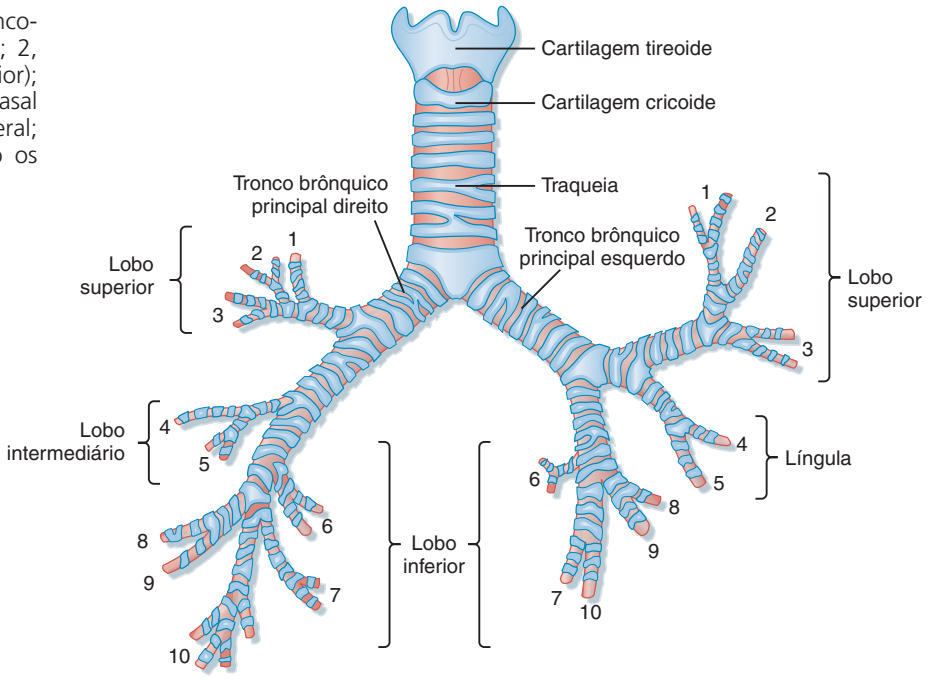
O pulmão direito, localizado no **hemitórax** direito, é dividido em três lobos **(superior, intermediário** e **inferior)** por duas fissuras interlobulares (oblíqua, horizontal), enquanto o pulmão esquerdo, localizado no hemitórax esquerdo, é dividido em dois lobos **(superior, incluindo a língula,** e **inferior)** por uma **fissura oblíqua** (Fig. 20-2). Os pulmões direito e esquerdo são recobertos por uma delgada membrana, a **pleura visceral,** e são encapsulados por outra membrana, chamada de **pleura parietal.** A interface dessas duas pleuras permite o deslizamento suave dos pulmões enquanto se expandem no tórax, e cria espaço em potencial. Ar pode entrar entre as pleuras visceral e parietal devido a trauma, cirurgia ou ruptura de um grupo de alvéolos, criando um **pneumotórax.** Fluido pode, também, entrar nesse espaço e criar **efusão pleural** ou, no caso de infecção grave, **empiema.**

A **traqueia** se bifurca (se ramifica) em dois brônquios principais (Fig. 20-3). Esses brônquios principais (ou troncos) se ramificam (como os galhos de árvores) nos brônquios lobares (um para cada lobo) que, por sua vez, se dividem nos brônquios segmentares (Figs. 20-3 e 20-4) e, em seguida, em ramos cada vez menos calibrosos **(bronquíolos),** até chegarem aos **alvéolos** (Fig. 20-5). A região pulmonar, com os brônquios segmentares, forma a unidade funcional do pulmão. Os brônquios e os bronquíolos diferem não apenas no tamanho, mas também pela presença de cartilagem, pelo tipo de epitélio e por sua vascularização (Tabela 20-1). As vias aéreas continuam a se dividir segundo um padrão de ramificação dicotômica ou assimétrica até formarem os bronquíolos terminais, distinguidos por serem as vias com menor tamanho sem alvéolos. Cada ramificação dos bronquíolos respiratórios implica redução do calibre, todavia a área total da superfície de cada geração aumenta em número e em tamanho até que o bronquíolo respiratório termine em abertura para o grupo de alvéolos (Fig. 20-5).

A região do pulmão suprida por um brônquio segmentar é designada **segmento broncopulmonar,** e é a unidade funcional **anatômica** do pulmão. Devido à sua estrutura, segmentos do pulmão que ficaram irreversivelmente doentes podem com facilidade ser removidos cirurgicamente. A unidade básica **fisiológica** do pulmão é a unidade respiratória ou de trocas gasosas **(unidade respiratória),** que consiste em bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos (Figs. 20-4 e 20-5). Brônquios que contêm cartilagem e bronquíolos não-respiratórios (*i. e.*, sem alvéolos) nos quais a cartilagem está



● **Figura 20-2.** Topografia do pulmão demonstrando os lobos, segmentos e fissuras. As fissuras (ou fendas) delimitam os lobos de cada pulmão. Os números se referem a segmentos broncopulmonares, como apresentados na Figura 20-3. SVC, veia cava superior.



● **Figura 20-3.** Segmentos broncopulmonares, visão anterior: 1, apical; 2, posterior; 3, anterior; 4, lateral (superior); 5, medial (inferior); 6, superior; 7, basal medial; 8, basal anterior; 9, basal lateral; 10, basal posterior. Os números são os mesmos da Figura 20-2.

NA CLÍNICA

As vias de condução aéreas estão envolvidas em muitas e importantes doenças pulmonares, referidas, coletivamente, como **doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC),** incluindo asma, bronquiolite, bronquite crônica e fibrose cística. A obstrução ao fluxo de ar, pelas vias aéreas, é comumente causada por aumento do muco, por inflamação de vias aéreas e pela constrição do músculo liso. **Asma** atinge as vias aéreas largas e estreitas e é caracterizada por inflamação predominantemente mediada por linfócitos e eosinófilos nas vias aéreas e contração reversível de músculo liso nessas vias aéreas (broncoespasmo). **Bronquiolite** é doença das pequenas vias aéreas. Ela, em geral, ocorre em jovens e é causada por vírus, comumente o **vírus respiratório sincicial. Bronquite crônica,** doença dos fumantes, está associada a notável aumento das células secretoras de muco nas vias aéreas e aumento da produção do muco. **Fibrose cística** é doença geneticamente herdada que afeta, de forma lesiva, os canais de cloreto nas glândulas exócrinas. Nos pulmões isso resulta em obstrução, devida ao acúmulo anormal de muco, e leva a infecções pulmonares recorrentes.

ausente servem para mover o gás a partir das vias aéreas até os alvéolos, e são referidos como **vias aéreas condutoras.** Essa área do pulmão tem um volume maior do que 150 mL (ou ≈30% de uma respiração normal), não participa da troca gasosa e forma o **espaço morto anatômico.** Os bronquíolos respiratórios com alvéolos e a área dos bronquíolos terminais, ou não-respiratórios, até os alvéolos são os locais onde todas as trocas gasosas ocorrem. Essa região tem extensão aproximada de apenas 5 mm, mas é o principal e o maior volume do pulmão, de cerca de 2.500 mL e área de superfície de 70 m^2, quando o pulmão e a caixa torácica estão no volume de repouso (Tabela 20-1).

Os alvéolos têm forma poligonal, com diâmetro aproximado de 250 μm. O adulto tem cerca de 5×10^8 alvéolos (Fig. 20-6), compostos de células epiteliais dos tipos I e II. Sob condições normais as células **tipo I** e **tipo II** ocorrem na proporção 1:1. A célula tipo I ocupa 96% a 98% da área de superfície do alvéolo, e é o sítio primário para a troca gasosa. O fino citoplasma das células tipo I é ideal para a difusão gasosa. Adicionalmente, a membrana basal das células tipo I e o endotélio capilar se fundem, o que minimiza a distância para a difusão dos gases e facilita muito a troca gasosa. A célula epitelial tipo II é pequena e cuboide, e geralmente é encontrada nos "cantos" dos alvéolos, onde ocupa de 2% a 4% de sua área de superfície. As células tipo II sintetizam o **surfactante pulmonar** que reduz a tensão superficial no fluido alveolar e é responsável pela regeneração da estrutura alveolar subsequente à lesão.

A troca gasosa ocorre nos alvéolos por meio de densa malha de rede de capilares e alvéolos chamada de **rede alvéolo-capilar.** A barreira entre o gás nos alvéolos e os eritrócitos tem somente 1 a 2 μm de espessura e consiste em células epiteliais alveolares tipo I, células endoteliais dos capilares e suas respectivas membranas basais. O O_2 e CO_2 se difundem passivamente através dessa barreira para o interior do plasma e das células vermelhas do sangue. As hemácias passam,

Tabela 20-1. Características Anatômicas dos Brônquios e Bronquíolos

	Cartilagem	Diâmetro (mm)	Epitélio	Suprimento Sanguíneo	Alvéolos	Volume (mL)
Brônquios	Sim	> 1	Colunar Pseudoestratificado	Brônquico	Não	—
Bronquíolos terminais	Não	< 1	Cuboide	Brônquico	Não	> 150
Bronquíolos respiratórios	Não	< 1	Cuboide	Pulmonar	Sim	2.500

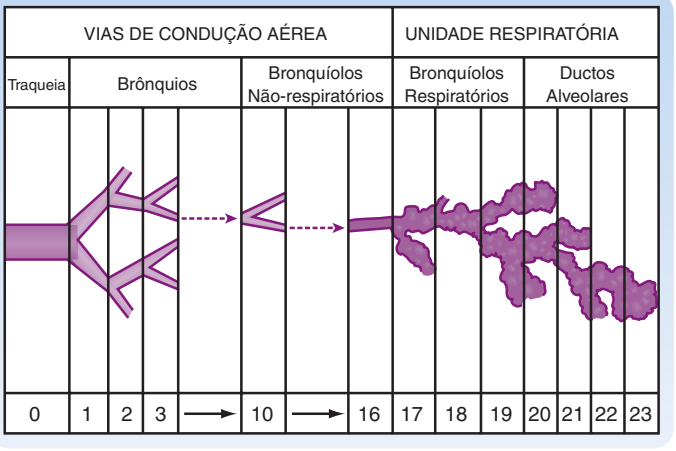
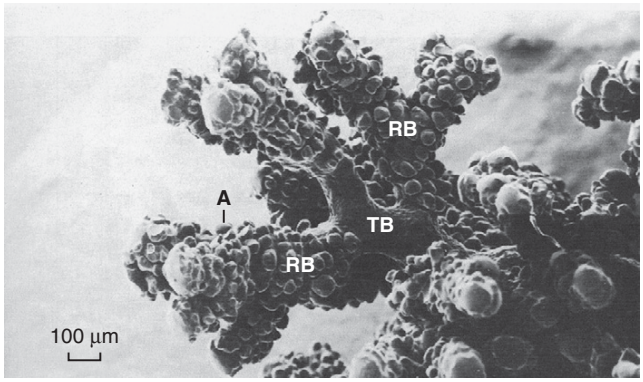


Figura 20-4. Vias aéreas de condução e unidades alveolares do pulmão. O tamanho relativo da unidade alveolar está muito aumentado. Números, no rodapé, indicam as gerações aproximadas da traqueia aos alvéolos, que podem variar de 10 até 27. (De Weibel ER: Morphometry of the Human Lung. Heidelberg, Germany, Springer-Verlag, 1963.)



● **Figura 20-5.** A via aérea do bronquíolo terminal ao alvéolo. A, alvéolo; RB, bronquíolo respiratório; TB, bronquíolo terminal. Note a ausência de alvéolos no bronquíolo terminal.

através da rede, em menos de 1 segundo, o que é tempo suficiente para a troca gasosa de CO_2 e O_2.

Em resposta à lesão e à morte da célula tipo I a célula tipo II se replica e se diferencia em células tipo I, para restaurar a arquitetura alveolar normal. Esse processo de reparo é exemplo da filogenia recapitulando a ontogenia. Durante o desenvolvimento embrionário o epitélio do alvéolo é inteiramente composto de células tipo II, e apenas muito tarde, na gestação, as células tipo II se diferenciam em células tipo I e formam o epitélio alveolar "normal" para a troca gasosa otimizada.

Interstício Pulmonar

O espaço intersticial, ou interstício pulmonar, é composto de tecido conjuntivo, músculo liso, vasos linfáticos, capilares e muitas outras células. Sob condições normais o espaço intersticial é muito pequeno e, às vezes, não pode ser discernido por microscopia óptica, especialmente os compartimentos alveolares. No entanto, em condições patológicas ele pode ficar alargado com o influxo de células inflamatórias e fluido de edema, o que pode interferir na troca gasosa nos alvéolos.

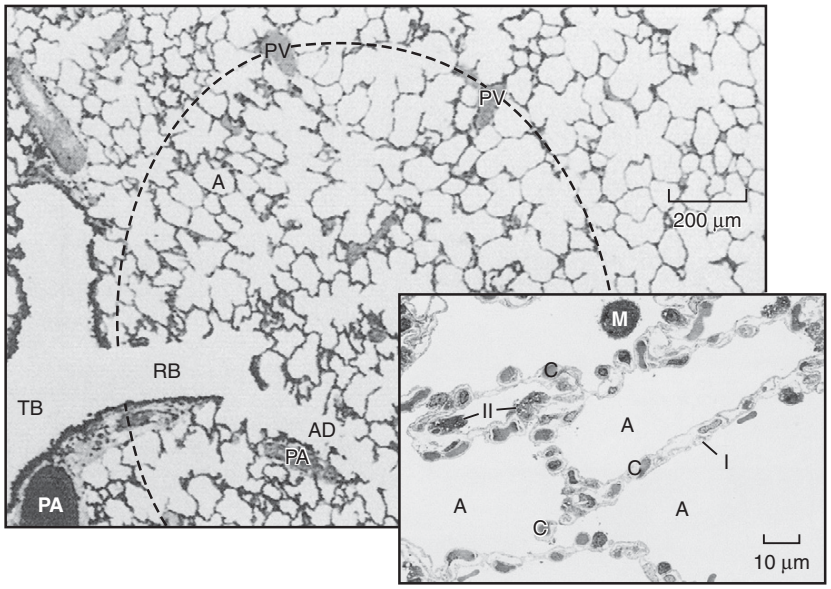
Fibroblastos são células proeminentes no interstício do pulmão. Eles sintetizam e secretam colágeno e elastina, proteínas extracelulares que têm papel importante na formação da matriz e na fisiologia do pulmão. **Colágeno** é o principal componente estrutural do pulmão que limita a distensão pulmonar. **Elastina** é o principal contribuinte para a retração elástica do pulmão. **Cartilagem** é tecido conjuntivo resistente e flexível que dá suporte às vias aéreas condutoras do pulmão e circunda aproximadamente 80% da traqueia. A quantidade de cartilagem se reduz no sistema respiratório inferior e desaparece no nível dos bronquíolos. Além da cartilagem, o epitélio respiratório repousa sobre faixas espirais de musculatura lisa que podem se dilatar ou contrair em resposta a estímulos químicos, irritativos ou mecânicos. As **células de Kultschitzky,** células neuroendócrinas, são encontradas em grupos em toda a extensão da árvore traqueobrônquica e secretam aminas biogênicas, incluindo dopamina e 5-hidroxitriptamina (serotonina). Essas células são mais numerosas no feto do que no adulto, e aparentam ser as células que originam o raro tumor brônquico chamado de carcinoide brônquico.

SUPRIMENTO SANGUÍNEO PARA O PULMÃO — CIRCULAÇÕES PULMONAR E BRÔNQUICA

O pulmão tem dois suprimentos sanguíneos separados. A **circulação pulmonar** traz sangue desoxigenado do ventrículo direito para as unidades de troca gasosa, para a remoção de CO_2 e oxigenação, antes que o sangue seja retornado ao átrio esquerdo e distribuído para o restante do corpo. A **circulação brônquica** se origina na aorta e provê nutrição para o parênquima pulmonar. A circulação para o pulmão é singular em sua dualidade e capacidade em acomodar grandes volumes de sangue sob baixa pressão.

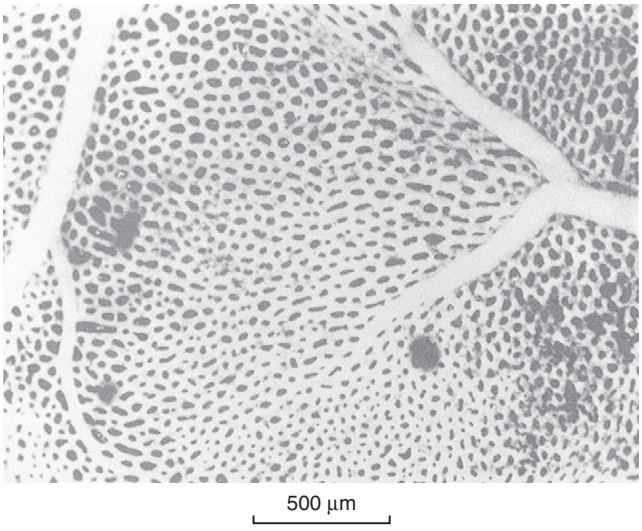
Circulação Pulmonar

O leito capilar do pulmão é o maior leito vascular do corpo. Ele cobre uma área de 70 a 80 m² que é aproxi-



● **Figura 20-6.** Alvéolos. As unidades respiratórias terminais consistem nos alvéolos (A) e nos ductos alveolares (AD) com origem em bronquíolo respiratório (RB). Cada unidade é aproximadamente esférica, como sugerido pela linha tracejada. Vasos venosos pulmonares (PV) são localizados na periferia. TB identifica um bronquíolo terminal. PA identifica uma artéria pulmonar. **Detalhe,** células alveolares tipos I e II. Uma grande fração das paredes alveolares consiste em capilares (C) e seu conteúdo. As paredes alveolares são dobradas e os alvéolos estão colapsados porque esse corte provém de espécime cirúrgico de pulmão humano que, logo após a excisão, foi imerso em fixador. Esse procedimento também explica a presença de eritrócitos nos espaços alveolares. M, macrófagos alveolares; I, célula tipo I; II, célula tipo II.

madamente tão grande quanto a área da superfície alveolar. A rede de capilares é tão densa que pode ser considerada como um lençol de sangue, interrompido por pequenas hastes de suporte (Fig. 20-7). O volume capilar, no pulmão, é de cerca de 70 mL. Durante o exercício esse volume aumenta e se aproxima de 200 mL. Esse aumento ocorre, em parte, por meio do recrutamento de segmentos de capilares fechados ou comprimidos enquanto o débito cardíaco aumenta a pressão vascular do pulmão. Adicionalmente, capilares abertos podem se alargar enquanto sua pressão interna aumenta. Isso ocorre quando os pulmões se enchem de sangue, como na falência cardíaca esquerda associada à elevada pressão atrial esquerda. As veias pulmonares retornam o sangue para o átrio esquerdo por ramificações adicionais às convencionais. Devido ao seu grande número e às paredes mais finas as veias pulmonares formam um grande reservatório de sangue e podem aumentar ou reduzir sua capacitância, fornecendo um constante débito ventricular esquerdo durante o variável fluxo arterial pulmonar. As artérias e veias pulmonares com diâmetro maior que 50 µm contêm músculos lisos. Essas veias regulam ativamente seus diâmetros e, assim, alteram a resistência ao fluxo sanguíneo.



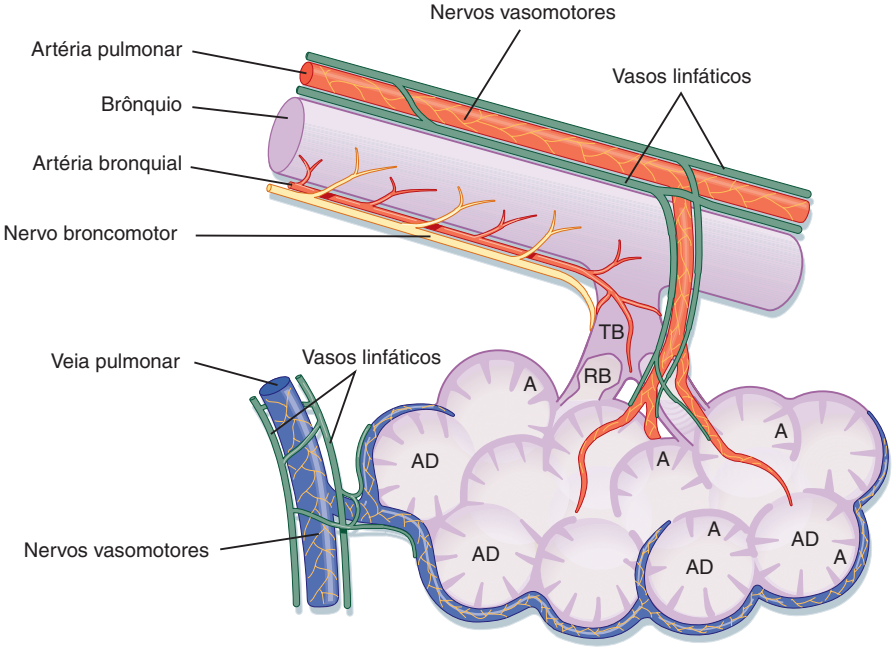
● **Figura 20-7.** Visão da parede alveolar mostrando a densa rede de capilares. Pequenas artéria e veia podem, também, ser vistas. Os segmentos individuais dos capilares são tão curtos que o sangue forma um lençol quase contínuo. (De Maloney JE, Castle BL: Respir Physiol 7:150-1969.)

Circulação Brônquica

As artérias brônquicas, geralmente em número de três, representam uma fonte de sangue oxigenado sistêmico aos pulmões. Essas artérias acompanham a árvore brônquica e se dividem com ela (Fig. 20-8). Elas nutrem as paredes dos brônquios, bronquíolos, vasos sanguíneos e nervos, além de perfundir linfonodos e a maior parte da pleura visceral. Aproximadamente um terço do sangue retorna ao átrio direito pelas veias brônquicas, enquanto o restante drena para o átrio esquerdo pelas veias pulmonares. Em presença de doenças como a fibrose cística, as artérias brônquicas, que normalmente recebem apenas 1% a 2% do débito cardíaco, aumentam de tamanho (hipertrofiam) e recebem até 10% a 20% do débito cardíaco. A erosão do tecido inflamado para esses vasos, secundariamente à infecção bacteriana, é responsável pela **hemoptise** (expectoração com sangue) que ocorre durante essa doença.

INERVAÇÃO

A respiração é automática e está sob o controle do sistema nervoso central (SNC). O sistema nervoso periférico (SNP) inclui componentes sensoriais e motores. O SNP conduz e integra sinais do ambiente para o SNC. Neurônios sensoriais e motores do SNP transmitem sinais entre a periferia e o SNC. Neurônios motores so-



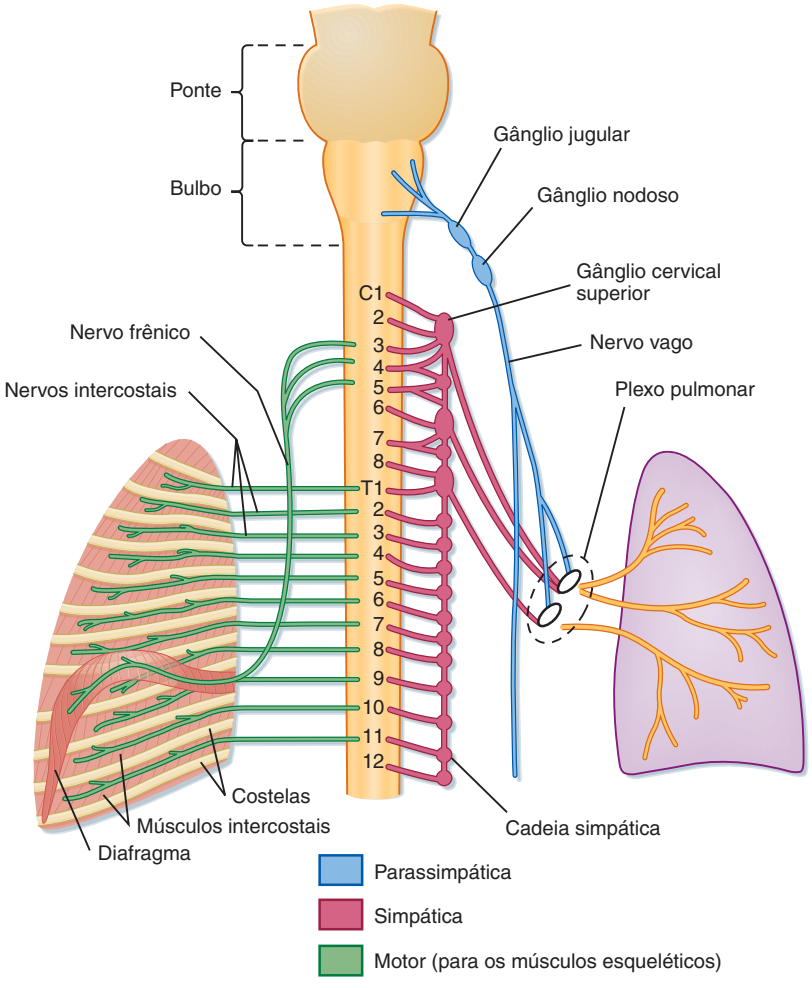
● **Figura 20-8.** Relação anatômica entre a artéria pulmonar, a artéria brônquica, as vias aéreas e os vasos linfáticos. A, alvéolos; AD, ductos alveolares; RB, bronquíolos respiratórios; TB, bronquíolos terminais.

máticos inervam músculos esqueléticos e neurônios autônomos inervam músculos lisos, cardíacos e glândulas. O pulmão é inervado pelo sistema nervoso autônomo do SNP, que está sob controle do SNC (Fig. 20-9). Existem quatro distintos componentes do sistema nervoso autonômico: **parassimpático** (constrição), **simpático** (relaxamento), **não-adrenérgico não-colinérgico inibitório** (relaxamento) e **não-adrenérgico não-colinérgico estimulatório** (constrição).

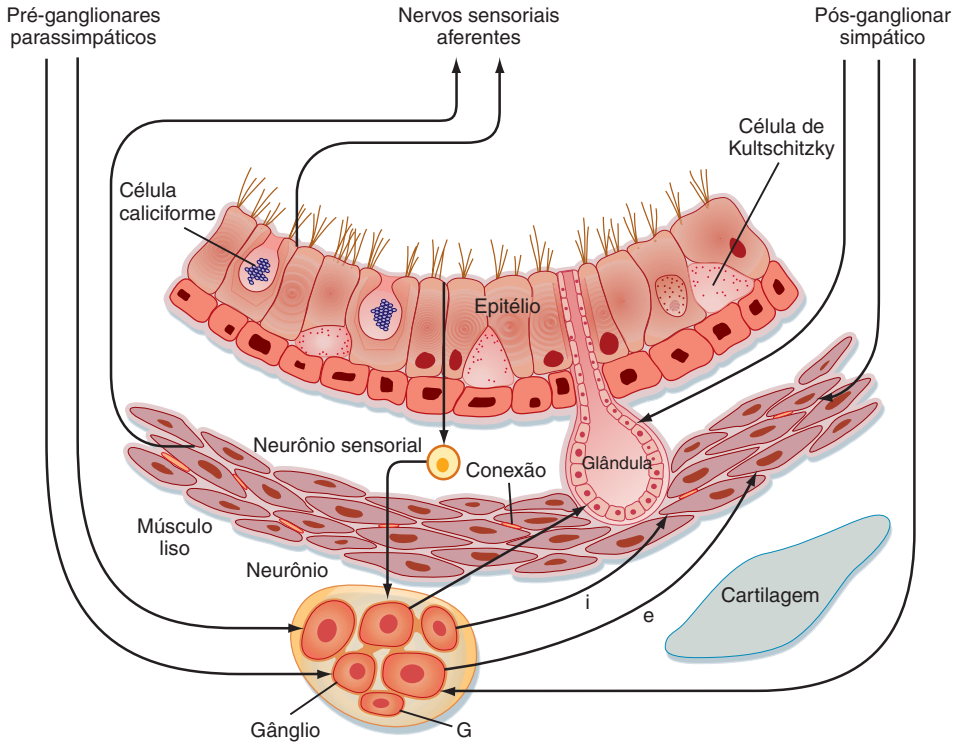
A estimulação do sistema parassimpático leva à constrição das vias aéreas, à dilatação de vasos sanguíneos e ao aumento da secreção glandular. A estimulação do sistema simpático causa relaxamento das vias aéreas, constrição dos vasos sanguíneos e inibição da secreção glandular (Fig. 20-10). A unidade funcional do sistema nervoso autônomo é formada pelos neurônios pré-ganglionares e pós-ganglionares, no SNC, e neurônios pós-ganglionares nos gânglios dos órgãos específicos. Como acontece com a maioria dos sistemas do organismo, o SNC e o SNP atuam em colaboração para manter a homeostasia. Não existe inervação motora voluntária no pulmão e nem existem fibras nociceptivas. Fibras nociceptivas são encontradas apenas na pleura.

A inervação parassimpática do pulmão se origina no bulbo, no tronco encefálico (X nervo craniano, o **vago**). Fibras pré-ganglionares com origem no núcleo vagal descem pelo nervo vago até os gânglios adjacentes às vias aéreas e aos vasos sanguíneos, no pulmão. As fibras pós-ganglionares se originam dos gânglios e, em seguida, completam a rede pela inervação das células da musculatura lisa, dos vasos sanguíneos e das células epiteliais brônquicas (incluindo células caliciformes e glândulas submucosas). As localizações anatômicas do sistema nervoso parassimpático potencializam as respostas específicas do órgão sem influenciar outros órgãos. As fibras pré-ganglionares e pós-ganglionares contêm neurônios motores excitatórios (colinérgicos) e inibitórios (não-adrenérgicos). A **acetilcolina** e a **substância P** são neurotransmissores dos motoneurônios excitatórios; **dinorfina** e **peptídeo intestinal natriurético** são neurotransmissores de motoneurônios inibitórios. A estimulação parassimpática pelo nervo vago é responsável pelo tônus muscular levemente contraído do pulmão normal em repouso. As fibras parassimpáticas também inervam as glândulas brônquicas, e estas, quando estimuladas, aumentam a síntese da glicoproteína do muco, o que aumenta a viscosidade do muco. A inervação parassimpática é maior nas vias aéreas mais calibrosas e diminui em direção às menores vias condutoras de ar na periferia.

Enquanto a resposta do sistema nervoso parassimpático é muito específica e local, a resposta do sistema nervoso simpático tende a ser mais generalizada. Glândulas mucosas e vasos sanguíneos são fortemente inervados pelo sistema nervoso simpático; no entanto, músculos lisos não o são. Os neurotransmissores dos



● **Figura 20-9.** Inervação dos pulmões. A inervação autonômica (motor e sensorial) do pulmão e o suprimento nervoso somático (motor) para os músculos intercostais e diafragma estão representados.



● **Figura 20-10.** Resumo esquemático da inervação das vias aéreas. Fibras parassimpáticas descem pelo vago e terminam nos gânglios. Os gânglios contêm neurônios excitatórios que são colinérgicos e neurônios inibitórios que são não-adrenérgicos. Outros neurônios com função integrativa estão também provavelmente presentes. Células gliais (G) estão presentes nos gânglios. Fibras pós-ganglionares para os músculos são excitatórias (e) ou inibitórias (i).

nervos adrenérgicos incluem a **norepinefrina** e a dopamina, embora a dopamina não tenha influência sobre o pulmão. A estimulação dos nervos simpáticos, nas glândulas mucosas, aumenta a secreção de água. Isso perturba a resposta balanceada do aumento da água e do aumento da viscosidade entre as vias simpáticas e parassimpáticas. Fibras adrenérgicas, embora presentes em algumas espécies animais, estão ausentes nos humanos. Somando-se aos sistemas simpático e parassimpático, terminações nervosas aferentes estão presentes no epitélio e nas células musculares lisas.

Controle Central da Respiração

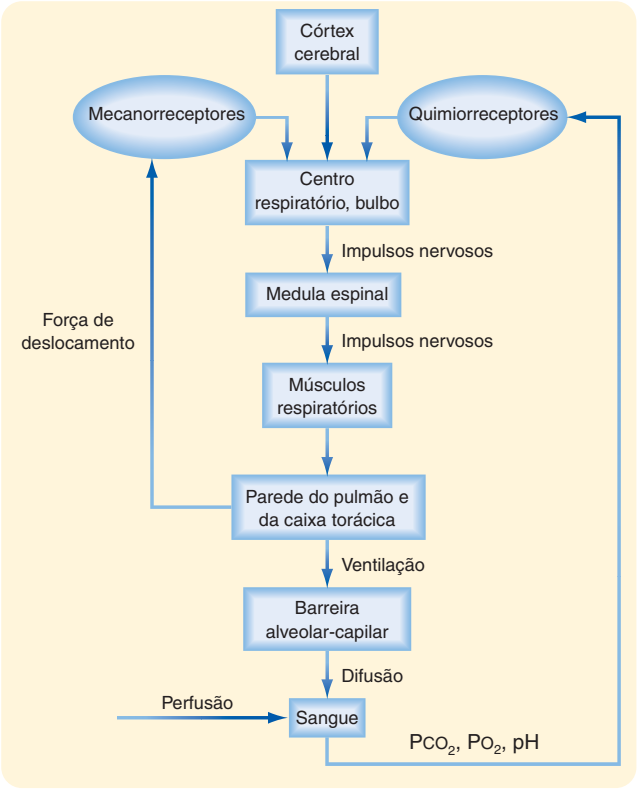
A respiração é processo automático, rítmico e regulado centralmente por controle voluntário. O SNC e, em particular, o **tronco encefálico** funcionam como o principal centro de controle da respiração (Fig. 20-11). A regulação da respiração requer (1) geração e manutenção do ritmo respiratório; (2) modulação desse ritmo por alças de retroalimentação sensorial e reflexos que permitem a adaptação a várias condições enquanto minimizam custos energéticos; e (3) recrutamento de músculos respiratórios que podem se contrair apropriadamente para a troca gasosa.

O **gerador central de padrões (GCP)** é composto de muitos grupos de células no tronco encefálico com propriedades de marca-passo. O GCP integra a entrada periférica de receptores de estiramento no pulmão e receptores de O_2 no corpo carotídeo, com informação vinda do **hipotálamo** e da **amígdala.** Essa informação pode ser excitatória ou inibitória. Ainda mais, como os sinais do nervo frênico estão ausentes entre os esforços inspiratórios, uma chave inspiratória tipo liga-desliga parece operar no sistema, e essa chave inibe o GCP durante a expiração. O controle da respiração é descrito, em mais detalhes, no Capítulo 24.

MÚSCULOS DA RESPIRAÇÃO — DIAFRAGMA, INTERCOSTAIS EXTERNOS, ESCALENO

Os principais músculos da respiração incluem o **diafragma,** os **intercostais externos** e o **escaleno,** todos músculos esqueléticos. Os músculos esqueléticos produzem a força motriz para a ventilação; a força da contração aumenta quando eles são estirados e diminui quando eles se encurtam. A força da contração dos músculos respiratórios aumenta quando o pulmão está em seus maiores volumes.

O processo da respiração, ou de troca gasosa, começa com o ato da inspiração, que é desencadeada pela contração do **diafragma.** Ao se contrair o diafragma se desloca para a cavidade abdominal, deslocando o abdome para fora e criando pressão negativa no interior do tórax. A abertura da **glote** nas vias aéreas superiores abre uma via que conecta o mundo exterior ao sistema respiratório. Como os gases fluem da maior para a menor pressão o ar se move para os pulmões, vindo do meio externo, de forma muito semelhante ao modo como o aspirador de pó suga ar para seu interior. O volume do pulmão aumenta na inspiração, e o oxigênio (O_2) é levado para o pulmão enquanto, durante a expiração, o diafragma se relaxa, a pressão no tórax aumenta e o



● **Figura 20-11.** Diagrama em blocos do controle do sistema respiratório.

dióxido de carbono (CO_2) e outros gases fluem, passivamente, para fora dos pulmões.

O diafragma é o principal músculo da respiração e separa a cavidade torácica da cavidade abdominal (Fig. 20-12). A contração do diafragma força o conteúdo abdominal para baixo e para a frente. Isso aumenta a dimensão vertical da cavidade torácica e cria diferença de pressão entre o tórax e o abdome. Em adultos o diafragma pode gerar pressões, nas vias aéreas, de até 150 a 200 cm H_2O durante o esforço inspiratório máximo. Durante a respiração em repouso (respiração com ar corrente) o diafragma se move aproximadamente por 1 cm; no entanto, durante manobras de respiração profunda (capacidade vital) o diafragma pode se mover por até 10 cm. O diafragma é inervado pelos nervos frênicos direito e esquerdo, originados no terceiro a quinto segmentos cervicais da medula espinal (C3 a C5).

Os outros músculos importantes da inspiração são os músculos intercostais externos, que puxam as costelas para cima e para a frente durante a inspiração (Fig. 20-10). Isso causa aumento nos diâmetros lateral e ântero-posterior do tórax. A inervação dos músculos intercostais externos é pelos **nervos intercostais** com origem no mesmo nível da medula espinal. A paralisia desses músculos não causa efeito significativo na respiração porque esta é, em sua maior parte, dependente do diafragma. É por isso que indivíduos com lesões altas da medula espinal podem respirar espontaneamente. Quando a lesão está acima de C3 os indivíduos ficam completamente dependentes de um respirador.

Os músculos acessórios da inspiração (os músculos escalenos, que elevam o **esternoclidomastoideo;** o **alar nasal,** que causa o alargamento das narinas; e os pequenos músculos da cabeça e do pescoço) não se contraem durante respiração normal. No entanto, eles se contraem vigorosamente durante o exercício, e quando a obstrução das vias aéreas é significativa eles ativamente puxam a caixa torácica para cima. Durante a respiração normal eles fixam o esterno e as costelas superiores. Como as vias aéreas superiores devem permanecer patentes durante a inspiração, as paredes musculares da faringe **(genioglosso** e **aritenoide)** são também consideradas como pertencentes aos músculos da inspiração. Todos os músculos da caixa torácica são músculos voluntários supridos por artérias e veias intercostais e inervados por nervos intercostais motores e sensoriais.

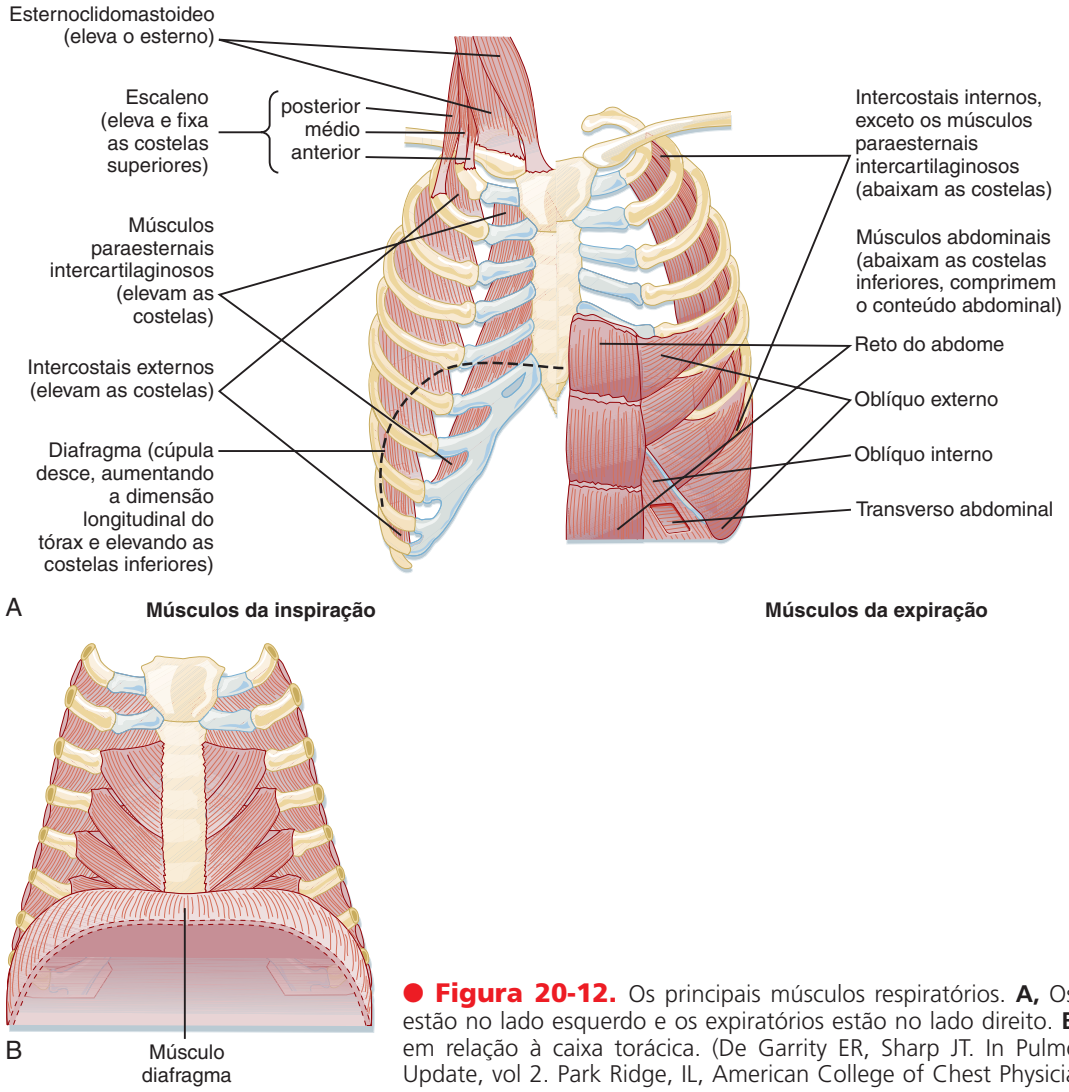
A expiração durante a respiração normal é passiva, mas ela passa a ser ativa durante o exercício e a hiperventilação. Os músculos mais importantes na expiração são os da parede abdominal (**reto abdominal, oblíquo interno** e **externo** e **transverso do abdome**) e os **músculos intercostais internos,** que se opõem aos intercostais externos (*i. e.*, eles puxam as costelas para baixo e para dentro). Os músculos inspiratórios fazem o trabalho da respiração. Durante a respiração normal o trabalho é pouco e os músculos inspiratórios têm reservas significativas. Os músculos respiratórios podem ser treinados a realizar mais trabalho, mas existe um limite finito para o trabalho que podem executar. A fraqueza dos músculos respiratórios pode comprometer o movimento da caixa torácica, e a fadiga dos músculos respiratórios é o principal fator no desenvolvimento de falência respiratória.

FLUIDOS RECOBREM O EPITÉLIO PULMONAR E DESEMPENHAM IMPORTANTES PAPÉIS FISIOLÓGICOS

O sistema respiratório é revestido por três fluidos muito diferentes e muito significativos: o **fluido periciliar, o muco** e o **surfactante.** O fluido periciliar e o muco são componentes do sistema de limpeza mucociliar e recobrem o epitélio das vias condutoras da traqueia aos bronquíolos terminais. Em conjunto, formam a base para o **sistema de limpeza mucociliar,** que participa na remoção de partículas (p. ex., bactérias, vírus, toxinas) do pulmão e será discutido adiante, no Capítulo 25. O surfactante reveste o epitélio do alvéolo e tem função "anticolagem", que reduz a tensão superficial nos alvéolos. As células envolvidas na limpeza mucociliar e na produção de muco e surfactante são descritas a seguir.

Células do Sistema de Limpeza Mucociliar

O trato respiratório, nos bronquíolos, é recoberto pelo **epitélio colunar ciliado, pseudoestratificado** (Fig. 20-10). Essas células mantêm o nível do fluido periciliar, uma camada de 5 μm de água e eletrólitos, no qual os cílios e o sistema de transporte mucociliar funcionam. A profundidade do fluido periciliar é mantida pelo movimento de vários íons, principalmente secreção de cloreto e absorção de sódio, por todo o epitélio. Muco e partículas inaladas são removidas das vias aéreas pelo batimento rítmico dos cílios no topo do epitélio colunar pseudoestratificado. Cada célula epitelial contém em torno de 250 cílios.



● **Figura 20-12.** Os principais músculos respiratórios. **A,** Os músculos inspiratórios estão no lado esquerdo e os expiratórios estão no lado direito. **B,** O músculo diafragma em relação à caixa torácica. (De Garrity ER, Sharp JT. In Pulmonary and Critical Care Update, vol 2. Park Ridge, IL, American College of Chest Physicians, 1986.)

Células que Regulam a Produção de Muco

Células caliciformes ou **secretoras de superfície** estão espalhadas entre as células epiteliais na proporção de cerca de uma célula caliciforme para cinco células ciliadas. Elas produzem muco nas vias aéreas e aumentam em número em resposta ao tabagismo crônico (e a poluentes ambientais) e, assim, contribuem para o aumento do muco e a obstrução das vias aéreas observados nos fumantes.

Glândulas traqueobrônquicas submucosas estão presentes sempre que existir cartilagem na árvore traqueobrônquica. Essas glândulas liberam seu conteúdo na superfície do epitélio por meio de um ducto ciliado, revestido por células **mucosas** secretoras de muco e **serosas** (Fig. 20-10). As glândulas traqueobrônquicas submucosas aumentam em número e em tamanho durante a bronquite crônica, e diminuem seu número até os níveis dos bronquíolos nas doenças pulmonares.

Em indivíduos normais as **células de Clara** são encontradas nos bronquíolos onde as células submucosas e caliciformes desapareceram. Embora sua função seja controversa, elas contêm grânulos com material não-mucinoso e podem ter função secretória. Adicionalmente, elas podem ter papel na regeneração epitelial após lesão.

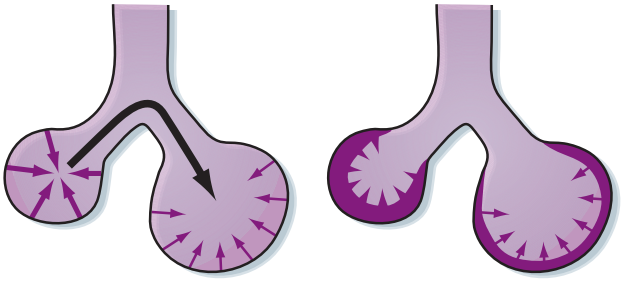
Surfactante e Tensão Superficial

Os alvéolos são recobertos com uma substância de base predominantemente lipídica, chamada de **surfactante,** que reduz a tensão superficial. A tensão superficial é a força causada pelas moléculas de água na interface ar-líquido que tende a minimizar a área de superfície, tornando muito mais difícil insuflar o pulmão. O efeito da tensão superficial na insuflação do pulmão é ilustrado pela comparação das curvas volume-pressão de pulmão cheio com solução salina e pulmão cheio com ar. Uma maior pressão é necessária para insuflar completamente o pulmão com ar do que com salina, devido à maior força da tensão superficial no pulmão cheio com ar do que naquele cheio com salina.

A tensão superficial é a medida das forças atrativas das moléculas da superfície por unidade de comprimento do material ao qual estão aderidas. As unidades da tensão superficial são as de força aplicada por unidade de comprimento. Para a esfera (tal como o alvéolo), a relação entre a pressão na esfera (P_e) e a tensão da parede é descrita pela lei de Laplace:

NA CLÍNICA

Pelo fato de os músculos respiratórios gerarem a força motriz para a ventilação, doenças que afetam as propriedades do pulmão afetam os músculos da respiração. Por exemplo, na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) o trabalho da respiração está aumentado secundariamente à obstrução do fluxo de ar. A expiração não é mais passiva, mas requer a contração ativa dos músculos expiratórios. Adicionalmente, a capacidade pulmonar total (CPT) está aumentada. A maior CPT força o diafragma para baixo, encurta suas fibras musculares e diminui o raio da curvatura. Como resultado, a função e a eficiência do diafragma são reduzidas. Os músculos respiratórios podem entrar em fadiga, como ocorre com qualquer outro músculo esquelético, quando a carga de trabalho aumenta. Os músculos respiratórios podem, também, enfraquecer em pacientes com doenças neuromusculares (p. ex., **síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave**). Nessas doenças, a intensa fraqueza dos músculos respiratórios pode dificultar movimentos da caixa torácica e resultar em falência respiratória, mesmo quando as propriedades mecânicas do pulmão e da caixa torácica estiverem normais.



● **Figura 20-13.** Forças de superfície em uma esfera tentam reduzir a área da superfície e geram pressão na esfera. Pela Lei de Laplace, a pressão gerada é inversamente proporcional ao raio da esfera. **A,** Forças de superfície na esfera menor geram maior pressão *(setas grossas)* do que as da esfera maior *(setas finas)*. Como resultado, o ar se move da menor esfera (maior pressão) para a maior esfera (menor pressão; *seta preta*). Isso faz com que a esfera menor se colapse e que a maior fique sobredistendida. **B,** O surfactante (*camada sombreada*) reduz a tensão superficial, e o faz mais acentuadamente nas esferas menores do que nas maiores. O resultado efetivo é que a pressão nas esferas menor e maior é similar e as esferas ficam estabilizadas.

● **Equação 20-1**

$$P_e = \frac{2T}{r}$$

onde T é a tensão na parede (dinas/cm) e r é o raio da esfera.

Na ausência de surfactante a tensão superficial na interface ar-líquido permaneceria constante, e a pressão transmural (transalveolar) necessária para mantê-la naquele volume seria maior do que em um volume pulmonar (alveolar) menor (Fig. 20-13, *A*). Assim, uma maior pressão transmural seria necessária para produzir dado aumento no volume alveolar em menores volumes pulmonares do que em maiores volumes pulmonares. O surfactante estabiliza o estado insuflado dos alvéolos por permitir que a tensão superficial se reduza enquanto o alvéolo fica maior (Fig. 20-13, *B*). Como resultado, a pressão transmural exigida para manter o alvéolo insuflado aumenta, enquanto o volume pulmonar (e a pressão transpulmonar) aumenta, e ela diminui quando o volume pulmonar se reduz. A característica singular do surfactante é que embora ele diminua a tensão superficial dos alvéolos como um todo, o surfactante pode alterar sua tensão superficial em diferentes volumes pulmonares. Especificamente, em presença de surfactante existe aumento da tensão superficial nos altos volumes pulmonares e redução em baixos volumes pulmonares. O resultado é que o pulmão pode manter os alvéolos em muitos volumes diferentes. De outra forma os pequenos alvéolos iriam sempre esvaziar seus conteúdos nos alvéolos maiores.

Somado ao surfactante há outro mecanismo, chamado de interdependência, que contribui para estabilizar os alvéolos. Os alvéolos, exceto aqueles da superfície pleural, estão cercados por outros alvéolos. A tendência do alvéolo para se colapsar é oposta pela tração exercida pelos alvéolos a seu redor. Assim, o colapso de um só alvéolo distende e distorce os alvéolos ao redor que, por sua vez, estão conectados a outros alvéolos. Pequenas aberturas **(poros de Kohn)** nas paredes alveolares conectam os alvéolos adjacentes, enquanto os **canais de Lambert** conectam as vias aéreas terminais aos alvéolos adjacentes. Os poros de Kohn e os canais de Lambert permitem a ventilação colateral e impedem o colapso alveolar **(atelectasia).**

Composição e Função do Surfactante

O surfactante pulmonar é uma mistura complexa de fosfolipídios, lipídios neutros, ácidos graxos e proteínas. O surfactante contém 85% a 90% de lipídios, predominantemente fosfolipídios, e 10% a 15% de proteínas. O fosfolipídio principal é a fosfatidilcolina, aproximadamente 75% como **dipalmitoil fosfatidilcolina** (DPFC). O DPFC é o principal componente do surfactante, e ele reduz a tensão superficial. O segundo fosfolipídio mais abundante é o fosfatidilglicerol (FG), que corresponde a 1% a 10% de todo o surfactante. Esses lipídios são importantes na formação da monocamada na interface alvéolo-ar, e o FG é importante para a dispersão do surfactante pela grande área da superfície. O surfactante é secretado pelas células tipo II e deve se espalhar pela área da superfície total do alvéolo. Isso é realizado com a ajuda de componentes do surfactante, como o FG, que têm propriedades dispersivas. Colesterol e ésteres de colesterol respondem pela maioria dos lipídios neutros; seu papel funcional preciso não é completamente conhecido, mas eles podem auxiliar na estabilização da estrutura dos lipídios.

Quatro proteínas específicas do surfactante **(SP-A, SP-B, SP-C, SP-D)** formam 2% a 5% da massa do surfactante. A mais estudada é a SP-A, expressa pelas células alveolares tipo II e pelas células de Clara no pulmão. A SP-A está envolvida na regulação da renovação do surfactante, na regulação imunológica no pulmão e na for-

NA CLÍNICA

Em 1959, Avery e Mead descobriram que os pulmões de bebês prematuros que tinham morrido de doença da membrana hialina (DMH) continham pouco surfactante. A DMH, também conhecida como síndrome de angústia respiratória infantil (SARI), é caracterizada por atelectasia progressiva e por insuficiência respiratória em bebês prematuros. É causa importante de morbidade e de mortalidade no período perinatal. O surfactante que falta na maioria dos bebês prematuros é a PG. Em geral, à medida que o teor de PG aumenta no líquido amniótico, o índice de mortalidade diminui. Estudos nesse campo culminaram nas tentativas bem-sucedidas de tratar a DMH com terapia de substituição do surfactante. Atualmente, a terapia de reposição do surfactante faz parte da rotina padrão do atendimento de bebês prematuros.

mação da mielina tubular. Mielina tubular é o termo utilizado para descrever o estágio precursor do surfactante, quando ele é inicialmente secretado pela célula tipo II e ainda não se dispersou. Duas proteínas hidrofóbicas específicas do surfactante são SP-B e SP-C. A SP-B pode estar envolvida na formação da mielina tubular e na atividade de superfície (*i. e.,* tensão superficial, capacidade de dispersão) do surfactante, e ela pode aumentar a ordenação intermolecular e intramolecular da bicamada fosfolipídica. A SP-C pode estar envolvida na capacidade de dispersão e na atividade da tensão superficial do surfactante. A função da SP-D atualmente é desconhecida.

A secreção de surfactante para as vias aéreas ocorre via exocitose do corpo lamelar, por mecanismos constitutivos e regulados. Numerosos agentes, incluindo agonistas β-adrenérgicos, ativadores da proteinocinase C, leucotrienos e agonistas purinérgicos, estimulam a exocitose do surfactante. As principais formas de remoção do surfactante do pulmão são recaptação pelas células tipo II, absorção pelos vasos linfáticos e limpeza por macrófagos alveolares. Em resumo, o surfactante pulmonar desempenha muitos papéis fisiológicos, incluindo (1) redução do trabalho da respiração pela diminuição das forças de tensão superficial; (2) prevenção do colapso e fixação dos alvéolos na expiração, e (3) estabilização dos alvéolos, especialmente os que tendem a desinsuflar-se sob baixa tensão superficial.

O SISTEMA LINFÁTICO

A defesa imunológica e a remoção do fluido linfático dos pulmões são as principais funções da rede linfática nos pulmões. O fluido intersticial entra nos vasos linfáticos via capilares linfáticos. O fluido linfático drena para vasos linfáticos maiores e, eventualmente, retorna ao sangue por meio das grandes veias. Alterações da pressão tecidual e de contrações dos vasos linfáticos direcionam o fluido intersticial para o interior dos capilares linfáticos. Os capilares linfáticos são muito especializados para permitir a transferência de fluido dos espaços intersticiais para seu interior. Embora os capilares linfáticos sejam, de alguma forma, similares aos capilares sanguíneos, eles têm muitas características distintivas que auxiliam no movimento e na remoção do fluido: (1) não existem junções fechadas (*tight junctions*) entre as células endoteliais, (2) filamentos finos ancoram os vasos linfáticos ao tecido conjuntivo adjacente, de forma que a cada contração muscular as junções endoteliais se abrem para permitir a entrada do fluido e (3) válvulas acentuam o fluxo da linfa em uma direção. O Capítulo 25 fornecerá detalhes adicionais a respeito do sistema linfático e das funções imunológicas dos pulmões.

DESENVOLVIMENTO DOS PULMÕES, CRESCIMENTO E ENVELHECIMENTO

O epitélio dos pulmões começa como pequena bolsa do intestino anterior primitivo, aproximadamente 22 a 26 dias após a fertilização do óvulo. Esse broto pulmonar único se ramifica em dois pulmões primitivos, direito e esquerdo. Durante as 2 ou 3 semanas subsequentes mais ramificações ocorrem para criar o padrão dicotômico irregular de ramificação. Reid descreveu "três leis para o desenvolvimento pulmonar": (1) a árvore brônquica se desenvolve pela 16ª semana da vida intra-uterina; (2) os alvéolos desenvolvem-se após o nascimento, o número de alvéolos aumenta até a idade de 8 anos e o tamanho dos alvéolos aumenta até que o crescimento da caixa torácica esteja completo na fase adulta; e (3) vasos pré-acinares (artérias e veias) se desenvolvem em paralelo ao desenvolvimento das vias aéreas, enquanto vasos intra-acinares se desenvolvem em paralelo ao desenvolvimento dos alvéolos. Assim, os eventos intra-uterinos que ocorrem antes de 16 semanas de gestação afetarão o número de vias aéreas. Uma situação conhecida como **hérnia diafragmática congênita** é exemplo de doença pulmonar congênita. Ela ocorre de 6 a 8 semanas de gestação e é devida à falha do fechamento do canal pleuroperitoneal, na separação entre as cavidades tóracica e abdominal. Ela resulta na redução do número de alvéolos.

O crescimento dos pulmões é similar e relativamente proporcional ao crescimento do comprimento corporal e da estatura. A velocidade do desenvolvimento é mais rápida nos períodos neonatal e da adolescência (≈11 anos de idade), com as meninas amadurecendo antes dos meninos. Embora a velocidade do crescimento se lentifique após a adolescência, o corpo e os pulmões aumentam constantemente de tamanho até o período adulto. Melhoras na função pulmonar ocorrem em todos os estágios do crescimento e do desenvolvimento; no entanto, uma vez que o tamanho ótimo tenha sido atingido, no início do período adulto (20 a 25 anos de idade), a função pulmonar começa a decair com a idade. A diminuição da função pulmonar com a idade, estimada em menos de 1% por ano, aparentemente se inicia antes e progride mais rapidamente em indivíduos que fumam ou que são expostos a fatores tóxicos ambientais. As principais insuficiências causadas pelo envelhecimento envolvem a capacidade ventilatória e as respostas ventilatórias, especialmente durante o exercício, e resultam em descompasso entre a ventilação anormal e a perfusão normal. Além disso, a difusão gasosa diminui com a idade, provavelmente como resultado da redução da área de superfície alveolar. A diminuição da função pul-

monar e alterações morfológicas relacionadas com a idade ocorrem paralelamente a observações bioquímicas de aumento da elastina do pulmão, o que poderia explicar algumas das anormalidades funcionais.

CONCEITOS-CHAVE

1. O pulmão apresenta unidade anatômica e fisiológica; isto é, cada unidade (segmento broncopulmonar) é estruturalmente idêntica e funciona de forma semelhante a qualquer outra unidade.
2. A circulação do pulmão é singular na sua circulação dual e na capacidade de acomodar grandes volumes de sangue sob baixas pressões. A circulação pulmonar traz sangue desoxigenado do ventrículo direito para as unidades de troca gasosa. A circulação brônquica fornece nutrição para o parênquima pulmonar.
3. Inspiração é a fase ativa da respiração; os músculos da caixa torácica, principalmente o diafragma, se contraem e se movem para baixo no abdome, resultando em grande pressão negativa no tórax. O gás, então, flui da maior para a menor pressão.
4. As propriedades de redução da tensão superficial e de anticolapso do surfactante reduzem o trabalho da respiração e auxiliam na estabilização do alvéolo.
5. O centro respiratório está localizado no bulbo, no tronco encefálico, e regula a respiração com informações provenientes de alças de retroalimentação sensorial e reflexos pulmonares e torácicos e, também, de quimiorreceptores que respondem a mudanças no O_2 e CO_2.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Propriedades Mecânicas do Pulmão e da Caixa Torácica: Estática e Dinâmica

Mecânica pulmonar é o estudo das propriedades mecânicas do pulmão e da caixa torácica (que inclui as costelas, o diafragma, a cavidade abdominal e os músculos abdominais anteriores). A função primária dos pulmões é a troca gasosa. Para realizar essa função primária, o ar deve ser movido para dentro e para fora do pulmão. As propriedades mecânicas do pulmão e da caixa torácica determinam a facilidade, ou dificuldade, desse movimento do ar. A compreensão da mecânica pulmonar é importante para entender como o pulmão trabalha normalmente e na presença de doenças, porque quase todas as doenças pulmonares afetam as propriedades mecânicas do pulmão. Além disso, a morte por doença pulmonar quase sempre se deve à incapacidade de superar as propriedades mecânicas alteradas do pulmão ou da caixa torácica, ou de ambos. A mecânica pulmonar inclui a mecânica estática (as propriedades mecânicas de um pulmão cujo volume não está variando com o tempo) e mecânica dinâmica (propriedades de um pulmão cujo volume está variando com o tempo). Ambas são descritas neste capítulo.

MECÂNICA PULMONAR ESTÁTICA

Volumes Pulmonares

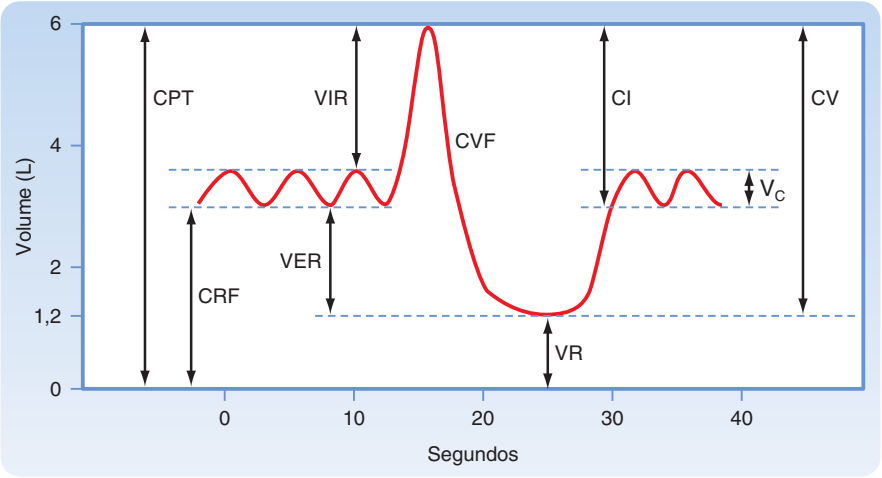
A avaliação da função pulmonar e o estudo da mecânica estática do pulmão começam com a medida dos volumes pulmonares (Fig. 21-1) e dos fatores que determinam esses volumes. Todos os volumes pulmonares são subdivisões da **capacidade pulmonar total (CPT),** o volume total de ar que pode ser contido no pulmão. Volumes pulmonares são quantificados em litros, tanto volumes como capacidades. Uma capacidade é composta de dois ou mais volumes. Muitos volumes pulmonares são medidos no **espirômetro.** Ao paciente é inicialmente solicitado que respire normalmente no espirômetro, e o volume de ar (o **volume corrente [V_C]**), movido em cada respiração calma, é medido. O sujeito, então, inala maximalmente e exala com toda força e completamente, e o volume do ar exalado é medido. O volume total do ar exalado, desde a máxima inspiração até a máxima expiração, é a **capacidade vital (CV).** O **volume residual (VR)** é o ar remanescente no pulmão após a expiração completa. A CPT é a soma da CV e da VR; ela é o volume total de ar contido nos pulmões, e inclui o volume de ar que pode ser movido (CV) e o volume de ar que sempre está presente (retido) no pulmão (VR). A **capacidade residual funcional (CRF)** é o volume de ar no pulmão, ao fim de uma expiração, durante respiração calma, e é também chamada de volume de repouso do pulmão. A CRF é composta do VR e do **volume expiratório de reserva (VER;** o volume de ar que pode ser expirado da CRF até para o VR).

A proporção entre VR e CPT **(proporção VR/CPT)** é usada para distinguir entre diferentes tipos de doenças pulmonares. Em indivíduos normais essa proporção é geralmente menor do que 0,25. Então, em pessoa hígida aproximadamente 25% do volume total de ar do pulmão está retido. Proporção VR/CPT elevada, secundária a aumento em VR fora de proporção com qualquer aumento na CPT, é vista em doenças associadas à obstrução das vias aéreas conhecidas como **doenças pulmonares obstrutivas.** Proporção VR/CPT elevada também pode ser causada por redução na CPT, que ocorre em indivíduos com **doenças pulmonares restritivas.** A medida desses volumes pulmonares é descrita adiante.

Determinantes do Volume Pulmonar

O que determina o volume de ar, no pulmão, na CPT ou no VR? A resposta se encontra nas propriedades do parênquima pulmonar e na interação entre os pulmões e a caixa torácica. Os pulmões e a caixa torácica sempre se movem em conjunto, em indivíduos normais. O pulmão contém fibras elásticas que se estiram quando é aplicada a pressão que resulta em aumento no volume pulmonar, e que se retraem, passivamente, quando a pressão é removida, resultando em diminuição do volume pulmonar. A retração elástica do parênquima pulmonar é muito forte. Na ausência de forças externas (tais como a força gerada pela caixa torácica) o pulmão ficará quase desprovido de ar (10% da CPT). Similarmente, o volume da caixa torácica pode aumentar quando os músculos respiratórios são estirados e diminuem quando o comprimento dos músculos respiratórios é reduzido. Na ausência do parênquima pulmonar, o volume da caixa torácica é de aproximadamente 60% da CPT.

Os volumes pulmonares são determinados pelo balanço entre as propriedades elásticas do pulmão e as propriedades dos músculos da caixa torácica. O volume máximo de ar, contido no pulmão e na caixa torácica (*i. e.,* CPT), é controlado pelos músculos da inspiração. Com o aumento do volume pulmonar os músculos da caixa torácica se alongam progressivamente. Enquanto esses músculos se alongam, sua capacidade de gerar força decresce. A CPT marca o ponto em que os músculos da caixa torácica ficam incapazes de gerar a força adicional necessária para distender ainda mais os pulmões e a caixa torácica. De forma semelhante, o volume mínimo de ar nos pulmões (*i. e.,* VR) é controlado pela força dos músculos expiratórios. Reduções do volume pulmonar resultam no encurtamento dos músculos ex-



● **Figura 21-1.** Os vários volumes e capacidades pulmonares. VER, volume expiratório de reserva; CRF, capacidade residual funcional; CVF, capacidade vital forçada; CI, capacidade inspiratória; VIR, volume inspiratório de reserva; VR, volume residual; CPT, capacidade pulmonar total; CV, capacidade vital; V_C, volume corrente.

piratórios que, em si, resulta em decréscimo da força muscular. A redução do volume pulmonar está também associada a aumento da pressão de retração externa da caixa torácica. Ocorre VR quando a força muscular expiratória é insuficiente para reduzir ainda mais o volume da caixa torácica.

A CRF, ou o volume do pulmão ao final de expiração normal, é determinada pelo balanço entre a pressão de retração gerada pelo parênquima pulmonar (retração interna) e a pressão gerada pela caixa torácica para aumentar (retração externa) (*i. e.*, respectivamente retração para dentro e retração para fora). Quando os músculos da caixa torácica estão enfraquecidos a CRF diminui (pressão de retração elástica pulmonar > força muscular da caixa torácica). Em presença de obstrução de vias aéreas a CRF aumenta devido ao fechamento prematuro das vias, o que aprisiona o ar no pulmão.

Medida dos Volumes Pulmonares

O VR e a CPT podem ser medidos de duas formas: pela diluição de hélio e por pletismografia corporal. Ambas são usadas clinicamente e dão informações valiosas sobre a função e as doenças pulmonares. A técnica de diluição de hélio é o método mais antigo e mais simples, mas em geral é menos preciso do que a pletismografia corporal, que requer equipamentos sofisticados e caros.

Em indivíduos normais a medida da CRF por diluição de hélio e a medida da CRF por pletismografia dão resultados iguais. Isso não é válido para indivíduos com doença pulmonar. A CRF por diluição de hélio mede o volume de gás, no pulmão, que se comunica com as vias aéreas, enquanto a CRF por pletismografia mede o volume total de gás, no pulmão, ao final de expiração normal. Se quantidade significativa de gás é retida no pulmão (devido ao fechamento das vias aéreas), a CRF determinada pela pletismografia será consideravelmente maior do que a medida por diluição de hélio.

Complacência Pulmonar

A complacência pulmonar (C_P) é a medida das propriedades elásticas do pulmão. É a medida do quão facilmente o pulmão se distende. A complacência é definida como a mudança do volume pulmonar que resulta de mudança de 1 cm H_2O na pressão de distensão do pulmão.

NA CLÍNICA

Na técnica de diluição do hélio, uma concentração conhecida de gás inerte (no caso, o hélio) é adicionada a um recipiente de volume conhecido. O recipiente é, então, conectado a um volume que é desconhecido (o volume pulmonar a ser medido). Após o tempo adequado para a distribuição do gás inerte, a nova concentração do gás é medida. A alteração na concentração do gás inerte é, então, usada para determinar o novo volume no qual foi distribuído (Fig. 21-2). Especificamente:

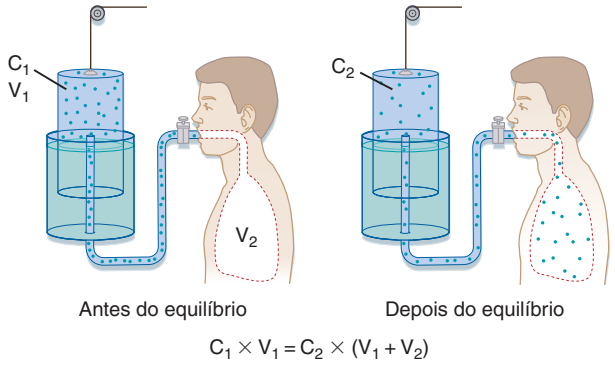
$$C_1 \times V_1 = C_2 (V_1 + V_2)$$

A medida dos volumes pulmonares por pletismografia (recipiente corporal) utiliza a lei de Boyle dos gases, que afirma que a pressão multiplicada pelo volume é constante (em temperatura constante). O sujeito se senta no interior de uma caixa com vedação à entrada de ar (Fig. 21-3) e respira por um bocal conectado a um sensor de fluxo (pneumotacógrafo). O sujeito, então, executa esforço respiratório ofegante contra o bocal fechado. Durante a fase expiratória da manobra o gás dos pulmões é comprimido, o volume pulmonar diminui e a pressão na caixa cai, porque o volume para o gás na caixa aumenta. Pelo fato de o volume da caixa ser conhecido e por medir a mudança da pressão da caixa posicionada na boca a variação do volume do pulmão pode ser, então, calculado. Logo,

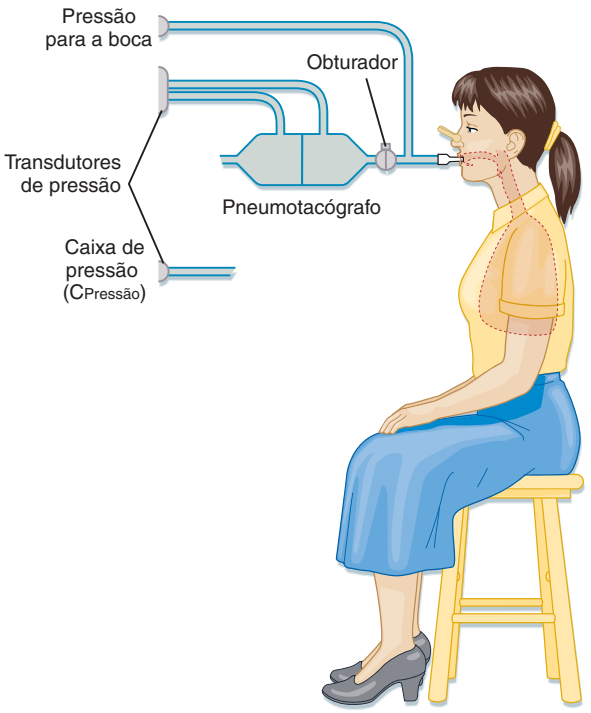
$$P_1 \times V = P_2 (V - \Delta V)$$

onde P_1 e P_2 são pressões bucais e V é a CRF.

As unidades de complacência são em mL (ou L)/cm H_2O. Complacência pulmonar elevada refere-se a pulmão prontamente distensível. A baixa complacência de um pulmão, ou pulmão "rígido", define o pulmão que não é facilmente distensível. A complacência do pulmão é então



● **Figura 21-2.** Medida do volume pulmonar pela diluição de hélio.

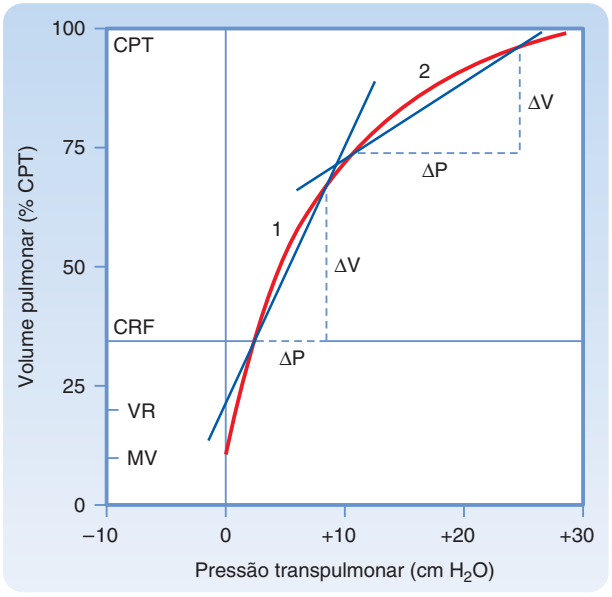


● **Figura 21-3.** O pletismógrafo corporal.

● **Equação 21-1**

$$C_p = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

onde ΔV é a variação do volume e ΔP é a variação da pressão. Graficamente, a complacência é a inclinação da reta entre dois pontos quaisquer na região de desinsuflação da curva pressão-volume (Fig. 21-4). A complacência do pulmão humano normal está em torno de 0,2 L/cm H_2O, mas varia com o volume pulmonar. Note que o pulmão é menos distensível nos volumes pulmonares elevados. Por essa razão a complacência é corrigida para o volume pulmonar no qual é medida (complacência específica) (Fig. 21-5). Alterações da complacência pulmonar estão associadas a certos tipos de doenças pulmonares (p. ex., doenças pulmonares restritivas) e têm grande importância clínica. No entanto, as medidas



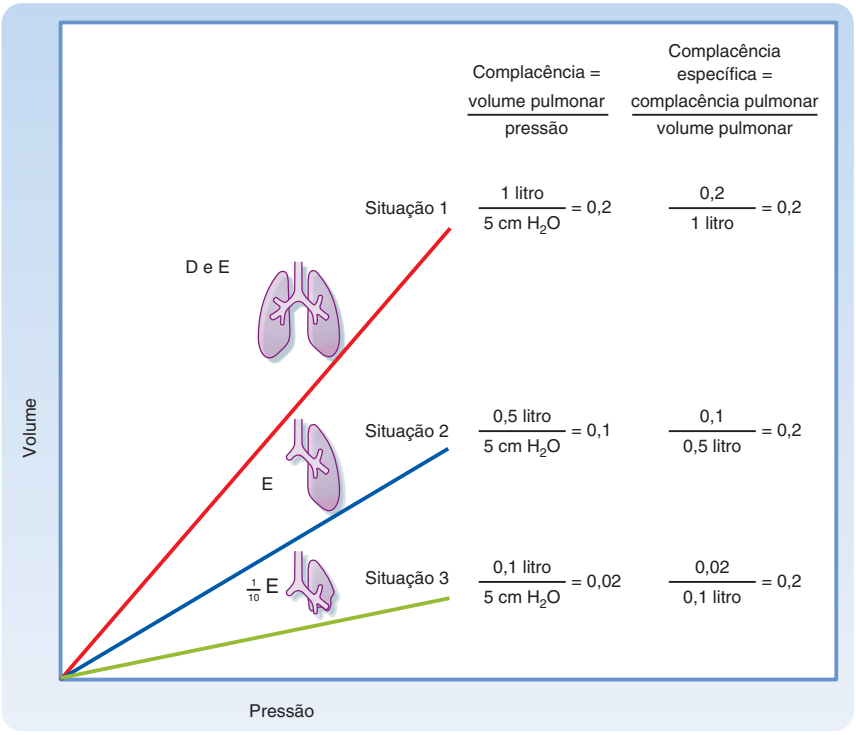
● **Figura 21-4.** Curva de pressão-volume (PV) durante a desinsuflação. Devido à histerese causada pelo surfactante, a curva PV, na desinsuflação, é usada para as medidas. A complacência, em qualquer ponto ao longo da curva, é a variação do volume por variação da pressão. Na curva pode ser visto que a complacência do pulmão varia com o volume pulmonar. Compare a complacência 1 *versus* a complacência 2. Por convenção, a complacência pulmonar é a variação da pressão indo de CRF para CRF + 1 L.

da complacência não são geralmente executadas para propósitos clínicos porque requerem o posicionamento de balão esofágico, que é conectado a transdutor de pressão, sendo um excelente marcador substituto da pressão pleural. A alteração na pressão pleural (P_{pl}) é medida como função da alteração do volume pulmonar, isto é, $C_p = \Delta V/\Delta P_{pl}$.

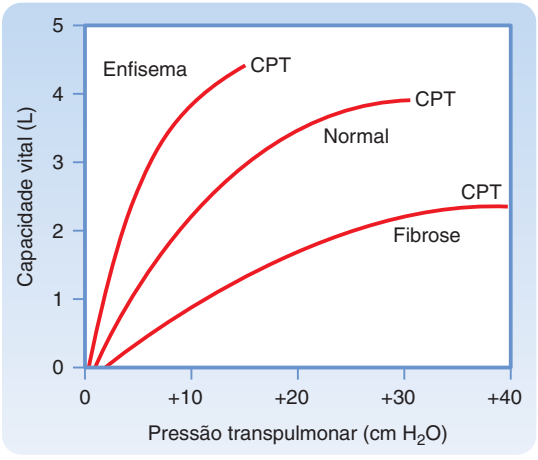
A complacência do pulmão é afetada em muitos distúrbios respiratórios. No enfisema, doença obstrutiva pulmonar de fumantes em geral e associada à destruição dos septos alveolares e do leito capilar sanguíneo, o pulmão está mais complacente; isto é, para cada 1 cm H_2O de aumento da pressão o aumento do volume é maior do que em pulmões normais (Fig. 21-6). Em contraste, na fibrose pulmonar, doença pulmonar restritiva associada ao aumento da deposição de fibras colágenas no espaço intersticial, o pulmão fica não-complacente; isto é, para cada 1 cm H_2O de mudança na pressão o volume pulmonar varia menos.

Interações Pulmão–Caixa Torácica

O pulmão e a caixa torácica se movem juntos, como uma unidade, em pessoas saudáveis. Separando essas estruturas encontra-se o **espaço pleural,** que é mais bem compreendido como um espaço em potencial. Como o pulmão e a caixa torácica se movem juntos, variações de seus respectivos volumes são iguais. O conhecimento das pressões que circundam o pulmão e a caixa torácica e resultam em variações do volume pulmonar é essencial para se compreender como os pulmões trabalham. As variações da pressão em todo o pulmão e através da caixa torácica são definidas como pressão transmural. Para o pulmão, essa pressão transmural é



● **Figura 21-5.** Relação entre a complacência e o volume pulmonar. Imagine um pulmão no qual a mudança de 5 cm H_2O na pressão resulta em variação do volume de 1 L. Se metade do pulmão for removida a complacência vai diminuir, mas quando corrigido para o volume do pulmão a complacência permanece a mesma (complacência específica). Mesmo quando o pulmão é reduzido em até 90% a complacência específica não se altera.



● **Figura 21-6.** Curva pressão-volume da fibrose/enfisema.

chamada de **pressão transpulmonar** (P_P), e é definida como a diferença de pressão entre os espaços aéreos (pressão alveolar [P_A]) e a pressão que circunda o pulmão (pressão pleural [P_{pl}]). Isto é,

● **Equação 21-2**

$$P_P = P_A - P_{pl}$$

O pulmão requer pressão transpulmonar positiva para aumentar seu volume, e o volume pulmonar aumenta com o aumento da pressão transpulmonar (Fig. 21-6). O pulmão assume seu menor tamanho quando a pressão transpulmonar é zero. O pulmão, no entanto, não fica totalmente desprovido de ar quando a pressão transpulmonar é zero devido às propriedades dos surfactantes de reduzir a tensão superficial (Capítulo 20).

A **pressão transmural através da caixa torácica** (P_{ct}) é a diferença entre a pressão pleural e a pressão que circunda a caixa torácica (P_b), que é a pressão barométrica ou pressão da superfície do corpo. Assim:

● **Equação 21-3**

$$P_{ct} = P_{pl} - P_b$$

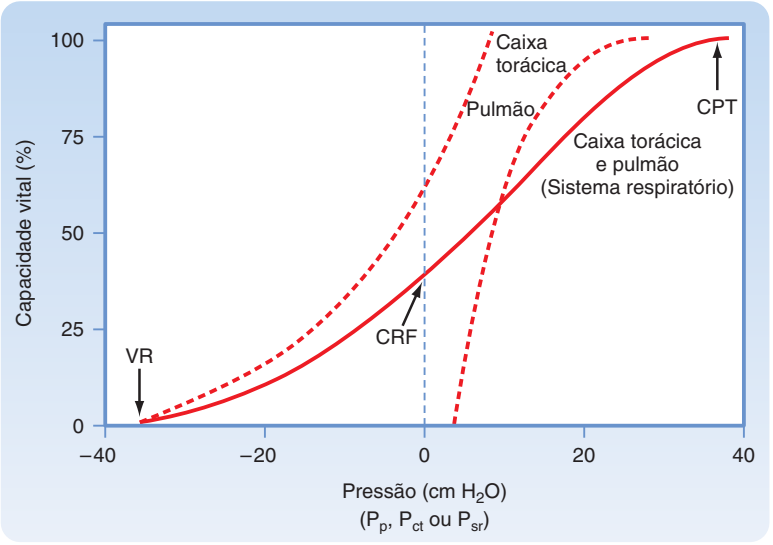
Durante a inspiração a caixa torácica se expande para um volume maior. Como a pressão pleural é negativa em relação à pressão atmosférica durante a respiração de repouso, a pressão transmural através da caixa torácica é negativa.

A pressão através do sistema respiratório (P_{sr}) é a soma da pressão através do pulmão e da pressão através da caixa torácica. Assim,

● **Equação 21-4**

$$P_{sr} = P_P + P_{ct}$$
$$= (P_A - P_{pl}) + (P_{pl} - P_b)$$
$$= P_A - P_b$$

As relações pressão-volume para o pulmão isolado, para a caixa torácica isolada e para o sistema respiratório intacto são mostradas na Figura 21-7. Muitas observações importantes podem ser feitas pelo exame das curvas pressão-volume do pulmão, da caixa torácica e do sistema respiratório. Note que a pressão transmural, no sistema respiratório, na CRF é zero. Na CPT, tanto a pressão pulmonar quanto a pressão da caixa torácica são positivas, e ambas requerem pressão transmural de distensão positiva. O volume de repouso da caixa torácica é o volume no qual a pressão transmural, para a caixa torácica é zero, e vale aproximadamente 60% da CPT. Em volumes maiores que 60% da CPT a caixa torácica está em retração interna e é necessária pressão



● **Figura 21-7.** Curva pressão-volume do relaxamento do pulmão, da caixa torácica e do sistema respiratório. A curva do sistema respiratório é a soma das curvas individuais. A curva para o pulmão é a mesma da Figura 21-6.

transmural positiva, enquanto que em volumes menores que 60% da CPT a caixa torácica tende a se expandir.

A pressão transmural, para o pulmão isolado se horizontaliza em pressões maiores de 20 cm H_2O, porque os limites elásticos do pulmão foram atingidos. Então, maiores aumentos da pressão transmural não produzem variações do volume, e a complacência é baixa. Maior distensão é limitada pelo tecido conjuntivo (colágeno, elastina) do pulmão. Se ainda mais pressão é aplicada, os alvéolos próximos à superfície pulmonar podem se romper e o ar pode escapar para o espaço pleural. Isso é chamado de **pneumotórax.**

A relação entre pressão pleural, alveolar e retração elástica é mostrada na Figura 21-8. A pressão alveolar é a soma da pressão pleural e da pressão de retração elástica do pulmão.

$$P_A = P_{el} + P_{pl}$$

Porque $P_P = P_A - P_{pl}$

● **Equação 21-5**

$$P_P = (P_{el} + P_{pl}) - P_{pl}$$

Logo,

$$P_P = P_{el}$$

Em geral P_P é a pressão de distensão do pulmão, enquanto P_{el} é a pressão que tende a colapsar o pulmão.

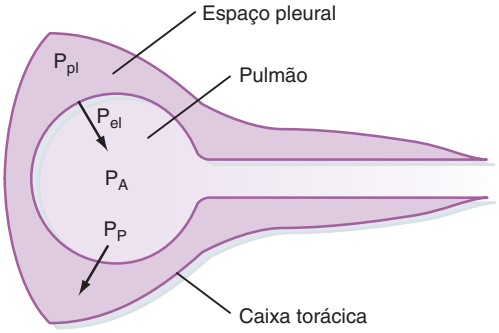
Relações Pressão-Volume

O ar flui para o interior e para o exterior das vias aéreas, das áreas de maior pressão para as áreas de menor pressão. Na ausência de gradiente de pressão não ocorre fluxo de ar. A **ventilação-minuto** é o volume de gás que é movido por unidade de tempo. É igual ao volume de gás movido em cada respiração vezes o número de respirações por minuto:

● **Equação 21-6**

$$\dot{V}_E = V_M \times f$$

Onde $\dot{V}_E$ é a ventilação-minuto em mL ou L/min, V_M é o volume do ar corrente em mL ou L e f é a frequência ou o número de respirações por minuto.



● **Figura 21-8.** Relação entre a pressão transpulmonar (P_P) e as pressões pleural (P_{pl}), alveolar (P_A) e de retração elástica (P_{el}) do pulmão. A pressão alveolar é a soma da pressão pleural e da pressão de retração elástica. Pressão transpulmonar é a diferença entre a pressão pleural e a pressão alveolar.

Antes do início da inspiração a pressão pleural em indivíduos normais é de aproximadamente –5 cm H_2O. Assim, a pressão no espaço pleural é negativa em relação à pressão atmosférica (por convenção, a pressão atmosférica é considerada como sendo 0). Essa pressão negativa é criada pela pressão de retração elástica do pulmão, e ela atua para afastar os pulmões da caixa torácica. Logo antes do início da inspiração a pressão alveolar é zero porque, com fluxo gasoso nulo, não existe queda da pressão ao longo das vias aéreas. Com o início da inspiração os músculos do diafragma e da caixa torácica se encurtam, o que causa movimento do diafragma para baixo e das costelas para cima. A pressão alveolar cai abaixo de zero, e quando a glote se abre o gás se move para o interior das vias aéreas.

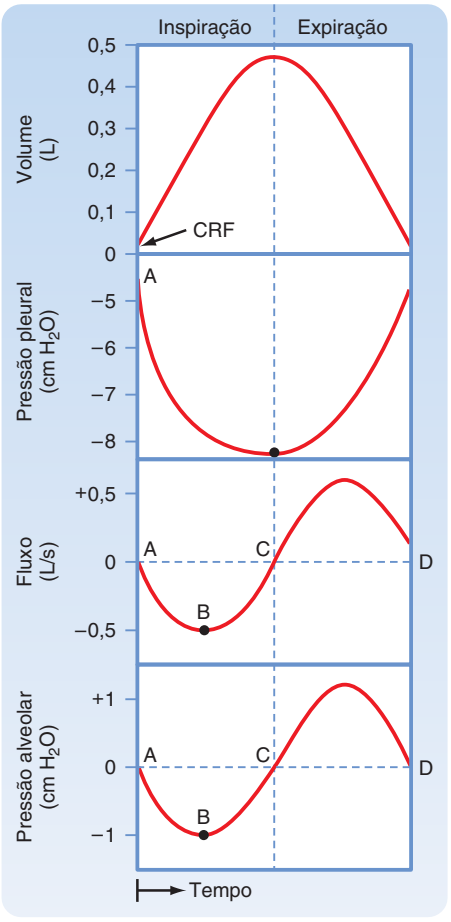
Note que no volume de repouso do pulmão (CRF) a retração elástica dos pulmões atua para reduzir o volume pulmonar, mas essa retração interna é contrabalançada pela expansão da caixa torácica para fora, que atua para aumentar o volume pulmonar. Na CRF essas forças são iguais e opostas, e os músculos estão relaxados. Quando o tórax é aberto, como durante cirurgia torácica, o pulmão se retrai até que a pressão transpul-

NA CLÍNICA

Para compreender a relação entre as variações da pressão e as variações do volume é útil examinar as variações da pressão durante a inspiração e a expiração (Fig. 21-9). Em indivíduos normais, durante a respiração com o volume corrente a pressão alveolar diminui com o início da inspiração. Essa redução da pressão alveolar é geralmente pequena (1 a 3 cm H_2O). Ela é muito maior em indivíduos com obstrução de vias aéreas devido à grande queda que ocorre nas vias obstruídas.

A pressão no espaço pleural (pressão pleural) também diminui durante a inspiração. Essa redução equivale à retração elástica pulmonar, que aumenta quando o pulmão se insufla. A pressão cai ao longo das vias aéreas, enquanto o gás flui da pressão atmosférica (zero) para a pressão no alvéolo (negativa em relação à pressão atmosférica). O fluxo de ar cessa quando a pressão alveolar e a pressão atmosférica ficam iguais.

Durante a expiração o diafragma se move mais alto no tórax, a pressão pleural aumenta (*i. e.,* torna-se menos negativa), a pressão alveolar fica positiva, a glote se abre e o gás novamente flui da pressão maior (alvéolo) para a menor (atmosférica). No alvéolo a força motriz para a expiração é a soma da retração elástica e da pressão pleural.



● **Figura 21-9.** Variações das pressões alveolar e pleural durante respiração com o volume corrente. A inspiração está à esquerda da linha tracejada vertical e a expiração à direita. Pressões positivas (em relação à atmosfera) estão acima da linha tracejada horizontal e negativas abaixo. Ver o texto para detalhes. Nos pontos de fluxo nulo de ar, a pressão alveolar é zero.

monar seja zero e a caixa torácica aumente em tamanho. No entanto, os pulmões não ficam desprovidos de ar, mas retêm aproximadamente 10% de sua CPT.

MECÂNICA DINÂMICA DO PULMÃO

Nesta seção examinaremos os princípios que controlam o movimento do ar para o interior e para o exterior do pulmão. Dinâmica é o aspecto da mecânica que estuda os sistemas físicos em movimento.

Fluxo Aéreo nas Vias Aéreas

O ar flui pelas vias aéreas quando existe diferença de pressão entre os dois extremos da via. Durante a inspiração o diafragma se contrai, a pressão pleural fica mais negativa (em relação à pressão atmosférica) e o gás flui para o interior dos pulmões (da maior para a menor pressão). A troca gasosa, para satisfazer as necessidades metabólicas do corpo, depende da velocidade com que ar fresco é trazido para os alvéolos e da rapidez com que os produtos metabólicos da respiração (*i. e.,* CO_2) são removidos. Dois fatores principais determinam a velocidade do fluxo gasoso para o interior das vias aéreas, para dada mudança de pressão: o padrão do fluxo gasoso e a resistência das vias aéreas ao fluxo de ar. Examinaremos ambos os fatores aqui.

Há dois padrões principais de fluxo gasoso, nas vias aéreas — fluxos laminar e turbulento. O fluxo laminar é paralelo às paredes das vias aéreas e está presente nas baixas velocidades do fluxo. Quando a velocidade do fluxo aumenta, particularmente os pontos de ramificação das vias aéreas, a corrente do fluxo fica instável e surgem pequenos redemoinhos. Em velocidades maiores de fluxo a correnteza é desorganizada e ocorre a turbulência.

As características de pressão-fluxo do fluxo laminar foram primeiramente descritas pelo médico clínico francês Poiseuille, e aplicam-se tanto aos líquidos quanto ao ar. Em tubos circulares finos a velocidade do fluxo ($\dot{V}$) é definida pela seguinte equação:

● **Equação 21-7**

$$\dot{V} = \frac{P\pi r^4}{8\eta l}$$

onde P é a pressão motriz, r é o raio do tubo, η é a viscosidade do fluido e l é o comprimento do tubo. Pode ser visto que a pressão motriz (P) é proporcional à velocidade do fluxo ($\dot{V}$); logo, quanto maior a pressão maior o fluxo. A resistência ao fluxo, R, pelo conjunto de tubos é definida como a variação da pressão motriz (ΔP) dividida pela velocidade do fluxo, ou

● **Equação 21-8**

$$R = \frac{\Delta P}{\dot{V}} = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

As unidades de resistência são cm H_2O/L . s. Para o fluxo laminar essa equação demonstra que o raio do tubo é o determinante mais importante da resistência. Se o raio do tubo é reduzido à metade a resistência vai aumentar 16 vezes. Se, no entanto, o comprimento do tubo aumentar duas vezes a resistência vai aumentar somente duas vezes. Desse modo, o raio do tubo é o principal determinante da resistência. Em outras palavras, a resistência é inversamente proporcional à quarta potência do raio, e é diretamente proporcional ao comprimento do tubo e à viscosidade do gás.

No fluxo turbulento o movimento do gás ocorre tanto paralelo quanto perpendicular ao eixo do tubo. A pressão é proporcional ao quadrado da velocidade do fluxo. A viscosidade do gás aumenta com o aumento da densidade do gás, e, assim, a queda da pressão aumenta para um dado fluxo. Além do mais, a velocidade do gás diminui, porque energia é consumida no processo de geração de redemoinhos e no movimento caótico. Como consequência, maior pressão motriz é necessária para manter determinado fluxo turbulento em relação a dado fluxo laminar.

Se o fluxo pelo tubo será laminar ou turbulento depende do número de Reynolds. O número de Reynolds (R_e) é o número sem dimensões que expressa a proporção entre dois termos dimensionalmente equivalentes (cinemática/viscosidade).

● Equação 21-9

$$R_e = \frac{2rvd}{\eta}$$

onde d é a densidade do fluido, v é a velocidade média, r é o raio e η é a viscosidade. Em tubos retos ocorre turbulência quando o número de Reynolds é superior a 2.000. Dessa relação pode-se observar que é mais provável que ocorra turbulência quando a velocidade média do fluxo gasoso é alta e o raio é largo. Em contraste, um gás de baixa densidade, como o hélio, está menos propenso a causar fluxo turbulento.

Embora essas relações funcionem bem para tubos cilíndricos e sem imperfeições, é difícil aplicar esses princípios a um sistema complicado de tubos, como as vias de condução aérea. Como resultado, muito do fluxo nas vias aéreas demonstra características de fluxo tanto laminar quanto turbulento. Durante a respiração de repouso o fluxo gasoso na boca é de aproximadamente 1 L/s. Ocorrerá velocidade gasosa de 150 cm/s em um adulto com diâmetro traqueal de 3 cm. Pelo fato de o ar ter densidade de 0,0012 g/mL e viscosidade de $1{,}83 \times 10^{-4}$ g/cm/s, o número de Reynolds é maior que 2.000. Consequentemente, ocorre fluxo turbulento na traqueia, mesmo durante a respiração de repouso.

Turbulência é também promovida pela glote e pelas pregas vocais, que produzem alguma irregularidade e obstrução das vias aéreas. Enquanto o gás flui distalmente, a área total da secção transversa aumenta acentuadamente e a velocidade gasosa se reduz de modo significativo. Como resultado, o fluxo gasoso fica mais laminar nas vias aéreas menores, mesmo durante ventilação máxima. De modo geral, o fluxo gasoso, nas vias aéreas mais largas (nariz, boca, glote e brônquios), é turbulento, enquanto nas vias aéreas menores é laminar. Sons de respiração ouvidos com estetoscópio refletem o fluxo de ar turbulento. O fluxo laminar é silencioso.

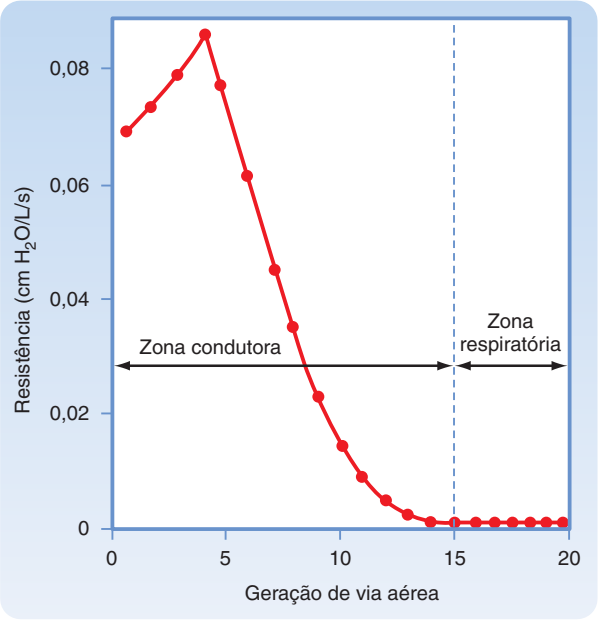
Resistência das Vias Aéreas

A resistência ao fluxo é o segundo fator importante que determina as intensidades do fluxo de ar nas vias aéreas. A resistência ao fluxo de ar na vias aéreas (R_{va}) difere segundo o calibre das vias. Ao se mover da traquéia em direção aos alvéolos as vias aéreas individuais ficam menores, enquanto o número de ramificações aumenta de forma acentuada. A R_{va} é igual à soma das resistências de cada uma dessas vias (*i. e.,* $R_{va} = R_{grande} + R_{média} + R_{fina}$). Pela equação de Poiseuille, poder-se-ia concluir que o principal local de resistência das vias aéreas fica nas vias estreitas. De fato, no entanto, o principal local de resistência ao longo da árvore brônquica está nos brônquios mais calibrosos. As vias mais estreitas contribuem muito pouco para a resistência total da árvore brônquica (Fig. 21-10). Há duas razões para isso. Primeiro, a velocidade do fluxo de ar se reduz substancialmente à medida em que a área da secção transversa aumenta (*i. e.,* o fluxo passa a ser laminar). Segundo, e mais importante, as gerações das vias aéreas são em paralelo, e não em série. A resistência das vias aéreas, em paralelo, é o inverso da soma das resistências individuais; por conseguinte, a resistência geral das finas vias aéreas é muito pequena. Como exemplo, admita que cada um de três tubos tenha resistência de 3 cm H_2O. Se esses tubos estão em série, a resistência total (R_{tot}) é a soma das resistências individuais:

● Equação 21-10

$$R_{tot} = R_1 + R_2 + R_3 = 3 + 3 + 3 = 9 \text{ cm } H_2O/L \times s$$

Se os tubos estiverem em paralelo (como estão nas vias aéreas estreitas), a resistência total é a soma dos inversos das resistências individuais:



● Figura 21-10. Resistência das vias aéreas em função da geração de via aérea. No pulmão normal, a maior parte da resistência ao fluxo de ar ocorre nas primeiras oito gerações de via.

● Equação 21-11

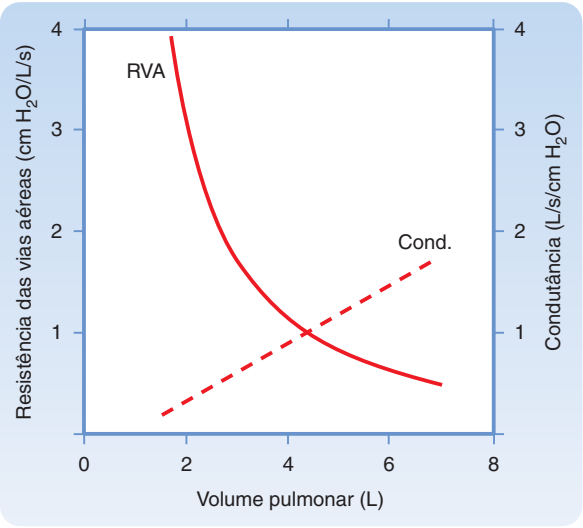
$$1/R_{tot} = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3 = 1/3 + 1/3 + 1/3$$
$$R_{tot} = 1 \text{ cm } H_2O/L \times s$$

Essa relação está em contraste acentuado com os vasos sanguíneos pulmonares, onde a maior parte da resistência se localiza nos vasos mais estreitos. Assim, enquanto o diâmetro das vias aéreas se reduz, a resistência oferecida por cada via aérea individual aumenta, mas o grande aumento do número de vias paralelas reduz a resistência a cada geração de ramificação. Durante a respiração normal aproximadamente 80% da resistência ao fluxo de ar na CRF ocorrem nas vias aéreas com diâmetros maiores de 2 mm. Como as vias aéreas estreitas contribuem tão pouco para a resistência pulmonar total, a medida da resistência da via aérea é um teste pobre para detectar a obstrução nas vias aéreas estreitas.

Fatores Que Contribuem para a Resistência das Vias Aéreas

Em indivíduos normais a resistência das vias aéreas é de aproximadamente 1 cm $H_2O/L \times s$. Um dos mais importantes fatores que afetam a resistência é o volume pulmonar. Aumentando o volume pulmonar aumenta-se o calibre das vias aéreas. Como resultado, a resistência ao fluxo de ar diminui com o aumento do volume pulmonar, e ela aumenta com a redução do volume pulmonar. Se a recíproca da resistência (*i. e.*, condutância) é grafada contra o volume pulmonar, a relação entre o volume pulmonar e a condutância é linear (Fig. 21-11). Fatores que aumentam a resistência da via aérea incluem o muco das vias aéreas, o edema e a contração da musculatura lisa dos brônquios, todos reduzindo o calibre das vias aéreas.

A densidade e a viscosidade do gás inspirado também afetam a resistência das vias aéreas. Durante mergulhos com cilindro de ar a densidade do gás aumenta e resulta em aumento da resistência das vias aéreas; esse aumento pode causar problemas para indivíduos com asma e doenças pulmonares obstrutivas. Respirar gás de baixa densidade, como a mistura oxigênio-hélio, resulta em redução da resistência das vias aéreas, e isso tem sido empregado no **estado de mal asmático,** condição associada ao aumento da resistência das vias aéreas causado por uma combinação de broncoespasmo, inflamação de vias aéreas e muco.



● Figura 21-11. Resistência de via aérea (RVA) e condutância (Cond.) em função do volume pulmonar.

Regulação Neuro-humoral da Resistência das Vias Aéreas

Além dos efeitos de doenças, a resistência das vias aéreas é regulada por vários agentes neurais e humorais. A estimulação de fibras eferentes vagais, tanto direta quanto reflexamente, aumenta a resistência das vias aéreas e reduz o espaço morto anatômico secundário à constrição das vias aéreas (lembre-se de que o nervo vago inerva a musculatura lisa das vias aéreas). Em contraste, a estimulação dos nervos simpáticos e a liberação do neurotransmissor pós-ganglionar norepinefrina inibem a constrição das vias aéreas. A estimulação reflexa do nervo vago, pela inalação de fumaça, poeira, ar frio ou outros irritantes, pode também resultar em constrição das vias aéreas e tosse. Agentes como histamina, acetilcolina, tromboxano A_2, prostaglandina F_2 e leucotrienos (LTB_4, LTC_4 e LTD_4) são liberados por células residentes (p. ex., mastócitos e células epiteliais das vias aéreas) e recrutados (p. ex., neutrófilos e eosinófilos) das vias aéreas em resposta a vários estímulos desencadeadores, como alergênicos e infecções virais. Esses agentes atuam diretamente nos músculos lisos das vias aéreas, causando constrição e aumento da resistência aérea. A inalação de metacolina, derivada da acetilcolina, é usada para diagnosticar a hiper-responsividade das vias aéreas, que é uma das características primordiais da asma. Embora todos sejam capazes de responder à metacolina, a obstrução das vias aéreas se desenvolve em pacientes com asma em concentrações muito menores de metacolina inalada.

Medida do Fluxo Expiratório

A medida da velocidade do fluxo expiratório e dos volumes expiratórios é importante ferramenta clínica para a avaliação e o monitoramento das doenças respiratórias. Em testes clínicos comumente usados o paciente inspira maximalmente até a CPT e, então, expira tão rápida e completamente quanto possível até o VR. Os resultados do teste são mostrados na forma de **espirograma** como **curva/alça fluxo-volume.** Os resultados de indivíduos com suspeita de doença pulmonar

NA CLÍNICA

Em um teste com metacolina, as medidas espirométricas são feitas após o paciente ter inalado concentrações crescentes de metacolina. O teste é interrompido quando o VEF_1 cai 20% ou mais, ou quando a concentração máxima (25 mg/mL) de metacolina é inalada. A concentração da metacolina que produz redução de 20% na VEF_1 é chamada de CP (concentração provocativa) 20. Quanto menor a CP20, mais sensível é o indivíduo à metacolina. A maior parte dos indivíduos com asma tem CP20 menor que 8 mg/mL de metacolina.

são comparados com resultados previstos, obtidos em voluntários saudáveis. Os valores preditos, ou normais, variam com a idade, gênero, etnia, altura e, em menor extensão, com o peso (Tabela 21-1). Valores alterados indicam função pulmonar anormal e podem ser usados para predizer alterações na troca gasosa. Esses valores podem detectar a presença de função pulmonar anormal muito antes do desenvolvimento dos sintomas respiratórios, e podem ser usados para determinar a gravidade e a resposta à terapia.

O Espirograma

O espirograma mostra o volume de gás expirado em função do tempo (Fig. 21-12, *A*) e fornece quatro resultados principais: (1) a **capacidade vital forçada (CVF),** (2) o **volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1),** (3) a **proporção entre VEF_1 e CVF (VEF_1/CVF),** e (4) o **fluxo expiratório forçado (FEF_{25-75}).**

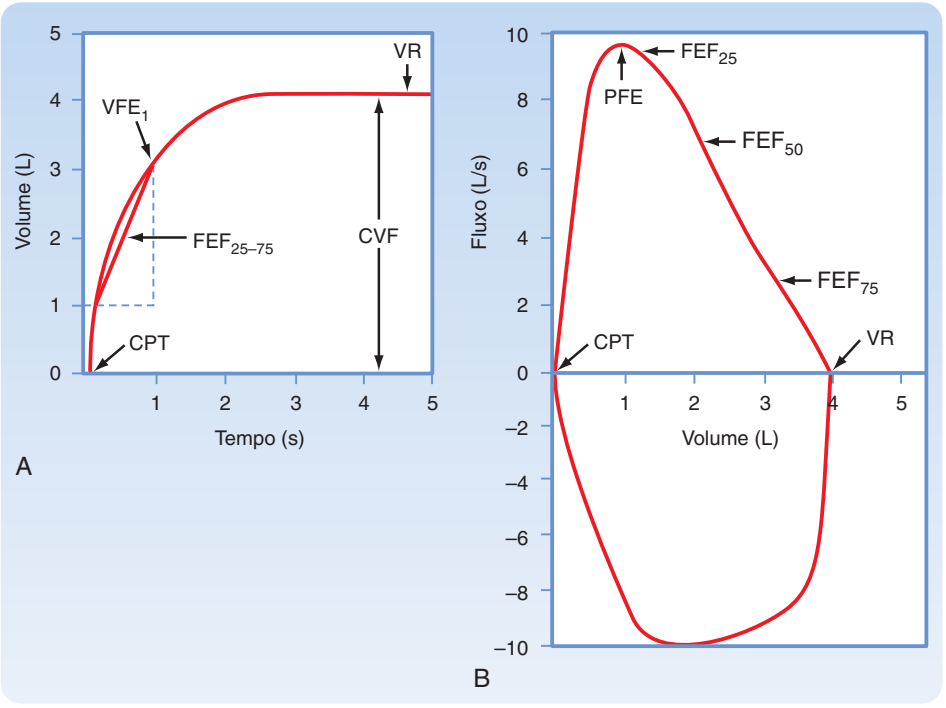
O volume total de ar que é expirado durante a força máxima de expiração de CPT para RV é chamado de CVF. O volume de ar que é expirado no primeiro segundo durante a manobra é chamado de VEF_1. Em indivíduos normais, pelo menos 72% da CVF podem ser expirados no primeiro segundo. Assim, a proporção VEF_1/CVF é maior do que 72% em indivíduos normais. Proporção de menos de 72% sugere dificuldade na expiração por obstrução, e é marcador de doença obstrutiva pulmonar. A velocidade do fluxo expiratório — a média da velocidade do fluxo, na região média da CV — pode ser calculada pelo espirograma. Essa velocidade do fluxo expiratório recebe diversos nomes, incluindo **FESM (fluxo expiratório semimáximo)** e **FEF_{25-75}** (fluxo expiratório forçado de 25% a 75% da CV). Embora esse fluxo possa ser calculado por meio do espirograma, os espirômetros modernos automaticamente calculam o FEF_{25-75}.

● Tabela 21-1. Valores Normais (Média de um Homem Adulto Caucasóide)

Volumes pulmonares	
Capacidade residual funcional (CRF)	2,4 L
Capacidade pulmonar total (CPT)	6 L
Volume corrente (V_M)	0,5 L
Frequência respiratória (f)	12/min
Mecânica	
Pressão pleural (P_{pl}), média	–5 cm H_2O
Complacência da caixa torácica (C_{ct}) na CRF	0,2 L/cm H_2O
Complacência pulmonar (C_p) na CRF	0,2 L/cm H_2O
Resistência das vias aéreas (R_{va})	2,0 cm H_2O/L/s

Alça Fluxo-Volume

Um novo modo de se medir a função pulmonar na clínica é a curva ou alça fluxo-volume. Essa alça, ou curva, é criada pelo registro das velocidades instantâneas de fluxo durante manobra forçada, em função do volume do gás. Essa velocidade instantânea de volume pode ser grafada durante a expiração (curva fluxo-volume expiratório) e durante a inspiração (curva fluxo-volume inspiratório) (Fig. 21-12, *B*). As velocidades de fluxo expiratório são apresentadas acima da linha horizontal, e as velocidades de fluxo inspiratório abaixo da linha horizontal. A alça fluxo-volume fornece dados para três testes principais da função pulmonar: (1) a CVF; (2) a maior velocidade de fluxo produzida, durante a manobra de expiração, chamada de **pico do fluxo expiratório (PFE),** e (3) velocidades dos fluxos expiratórios. Quando a curva fluxo-volume é dividida em quadrantes a velocidade instantânea do fluxo na qual 50% da CV ainda restam para serem exalados é chamada de **FEF_{50}** (também conhecida como $\dot{V}_{máx50}$), a velocidade instantânea do fluxo na qual 75% da CV foram expirados é chamada de **FEF_{75}** ($\dot{V}_{máx75}$) e a velocidade instantânea do



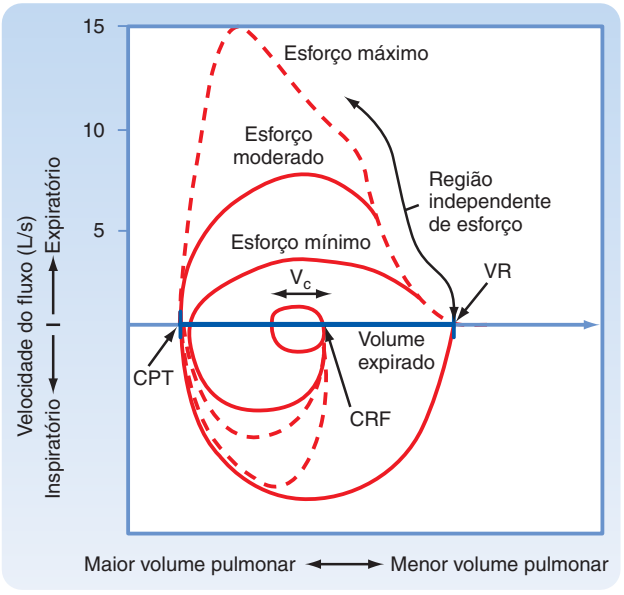
● Figura 21-12. O espirograma clínico **(A)** e a alça fluxo-volume **(B).** O sujeito executa inspiração máxima e, então, expira tão rápida, forçada e maximalmente quanto for possível. O volume expirado é grafado em função do tempo. No espirograma que é descrito com parâmetros clínicos o volume exalado aumenta da parte inferior do traçado para o topo **(A).** Isso contrasta com a visão do fisiologista da mesma manobra (Fig. 21-1), no qual o volume expirado aumenta do topo para a parte inferior do traçado. Notar as localizações da CPT e do VR em ambos os traçados.

fluxo na qual 25% da CV foram expiradosa chama-se **FEF_{25}** ($\dot{V}_{máx25}$).

Determinantes do Fluxo Máximo

O formato da alça fluxo-volume revela informações importantes sobre a fisiologia do pulmão normal que podem estar alteradas por doenças. A inspeção da alça fluxo-volume revela que o fluxo inspiratório máximo é o mesmo ou ligeiramente maior do que o fluxo expiratório máximo. Três fatores são responsáveis pelo fluxo inspiratório máximo. Primeiro, a força que é gerada pelos músculos inspiratórios diminui quando o volume pulmonar aumenta acima do VR. Segundo, a pressão de retração do pulmão aumenta quando o volume pulmonar aumenta acima do VR. Isso se opõe à força gerada pelos músculos inspiratórios e reduz o fluxo inspiratório máximo. No entanto, a resistência das vias aéreas diminui com o aumento do volume pulmonar, enquanto os calibres das vias condutoras de ar aumentam. A combinação da força muscular inspiratória, da retração pulmonar e das variações da resistência das vias aéreas faz com que o fluxo inspiratório máximo ocorra aproximadamente a meio caminho entre a CPT e o VR.

Durante a expiração o fluxo máximo ocorre cedo (nos primeiros 20%) na manobra, e as velocidades do fluxo se reduzem, de modo progressivo, em direção ao VR. Mesmo com o aumento do esforço o fluxo máximo decresce com a aproximação do VR. Isso é conhecido como "limitação do fluxo expiratório", e pode ser demonstrado ao pedirmos que o indivíduo execute três manobras expiratórias com aumento de esforço. A Figura 21-13 mostra os resultados dessas três manobras. Quando o esforço aumenta o pico do fluxo expiratório aumenta. No entanto, as velocidades do fluxo, nos menores volumes pulmonares, convergem; isso indica que com esforço modesto o fluxo expiratório máximo é atingido. Nenhum aumento do esforço aumentará as velocidades do fluxo quando o volume pulmonar diminuir. Por essa razão as velocidades do fluxo expiratório, nos menores volumes pulmonares, são tidas como sendo "independentes de esforço" e "limitadas pelo fluxo", porque o fluxo máximo é produzido com esforço moderado, e nenhum esforço adicional pode aumentar a velocidade do fluxo além desse limite. Em contraste, eventos no início da manobra expiratória são tidos como sendo "dependentes de esforço"; isto é, aumentando-se o esforço gera-se aumento nas velocidades do fluxo. Em geral, os primeiros 20% do fluxo, na alça fluxo-volume expiratória, são dependentes de esforço.

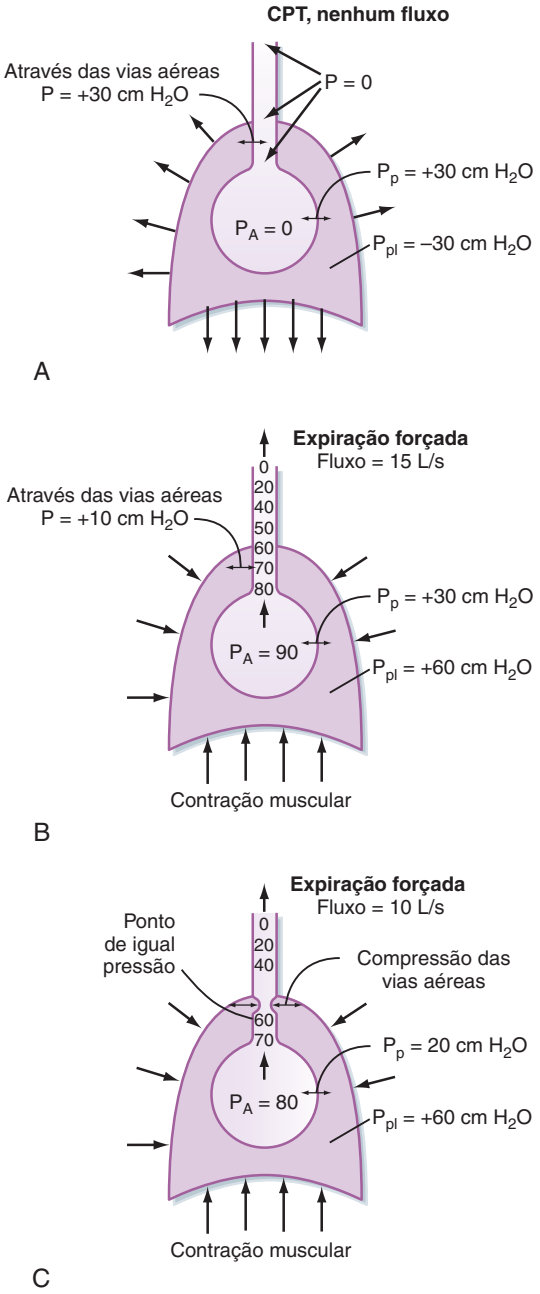


● **Figura 21-13.** Curvas isovolúmicas. Foram executadas três manobras de fluxo expiratório com aumento do esforço. Note que o pico das velocidades de fluxo inspiratório e expiratório depende de esforço, enquanto as velocidades tardias do fluxo expiratório, durante a expiração, são independentes de esforço.

Limitação de Fluxo e o Ponto de Pressão Igual

Por que o fluxo expiratório é limitado? Fatores que limitam o fluxo expiratório pulmonar são importantes porque muitas doenças pulmonares o afetam, podendo alterar o volume e a velocidade com que o ar é movido para dentro e para fora dos pulmões. Ocorre limitação do fluxo quando as vias aéreas, que intrinsecamente são tubos distensíveis frouxos, são comprimidas. As vias aéreas são comprimidas quando a pressão externa na via excede a pressão interna. Saber como e quando isso ocorre é importante para que se compreenda a doença pulmonar. A Figura 21-14 mostra os eventos que ocorrem durante a limitação do fluxo expiratório em dois diferentes volumes pulmonares. O conjunto das vias aéreas e dos alvéolos é circundado pelo espaço pleural e pela caixa torácica. As vias aéreas são representadas como tubos afunilados porque a área da seção transversal total ou coletiva diminui dos alvéolos para a traqueia. No início da expiração, mas antes que aconteça qualquer fluxo de gás, a pressão no alvéolo (P_A) é zero (nenhum fluxo de ar), e a pressão pleural (neste exemplo) é –30 cm H_2O. A pressão transpulmonar é, então, +30 cm H_2O ($P_P = P_A - P_{pl}$). Pelo fato de não existir fluxo a pressão nas vias aéreas é zero e a pressão através das vias aéreas (P_{av}) é +30 cm H_2O [$P_{av} = P_{via\ aérea} - P_{pl} = 0 - (-30\ cm\ H_2O)$]. Esta pressão transpulmonar e a pressão através das vias aéreas são positivas, e mantêm os alvéolos e as vias aéreas abertos.

Quando a expiração se inicia e os músculos expiratórios se contraem, a pressão pleural sobe para +60 cm H_2O (neste exemplo). A pressão alveolar também sobe, em parte, devido ao aumento da pressão pleural (+60 cm H_2O) e, em parte, devido à pressão de retração elástica do pulmão nesse volume pulmonar (que neste caso é 30 cm H_2O). A pressão alveolar é a soma da pressão pleural e da pressão de retração elástica (*i. e.*, $P_A = P_{el} + P_{pl} = 30\ cm\ H_2O + 60\ cm\ H_2O = 90\ cm\ H_2O$, neste exemplo). Essa é a pressão motriz para o fluxo gasoso expiratório. Como a pressão alveolar excede a pressão atmosférica, o gás começa a fluir dos alvéolos para a boca quando a glote abre. Enquanto o gás flui para fora do alvéolo, a pressão transmural, através das vias aéreas, diminui (*i. e.*, a principal pressão para o fluxo gasoso expiratório se dissipa). Isso ocorre por duas razões: primeiro, ocorre redução da pressão resistiva causada pela perda da pressão de fricção, associada ao fluxo (resistência ao fluxo aéreo expiratório), e, segundo, enquanto a área da seção transversa das vias aéreas diminui em direção à traquéia, a velocidade do gás aumenta. Essa aceleração do fluxo gasoso reduz, ainda mais, a pressão.



● **Figura 21-14.** Limitação do fluxo. **A,** Fim da inspiração, antes do início da expiração. **B,** No início da expiração forçada. **C,** Limitação do fluxo expiratório, tardia na expiração forçada. A limitação do fluxo expiratório ocorre em localizações onde o diâmetro das vias aéreas está estreito, como resultado de pressão transmural negativa. Ver texto para mais explicações.

Assim, enquanto o ar se move para fora do pulmão a pressão motriz para o fluxo gasoso expiratório diminui. Além disso, a trava mecânica que mantém as vias aéreas abertas nos elevados volumes pulmonares diminui enquanto o volume do pulmão diminui. Existe um ponto entre os alvéolos e a boca no qual a pressão, no interior das vias aéreas, iguala a pressão que as circunda. Esse ponto é chamado de **ponto de pressão igual.** As vias aéreas próximas da boca são comprimidas, porque a pressão do lado exterior é maior do que a pressão do lado interior **(compressão dinâmica das vias aéreas).** Como consequência, a pressão através das vias aéreas, agora, se torna negativa [$P_{av} = P_{via\ aérea} - P_{pl} = 58 - (+60) = -2$ cm H_2O pouco além do ponto de igual pressão]. Nenhuma quantidade de esforço aumentará mais o fluxo, porque a maior pressão pleural tende a colapsar a via aérea no ponto de igual pressão, assim como ele também tende a aumentar o gradiente para o fluxo gasoso expiratório. Sob essas condições o fluxo de ar é independente da pressão motriz total. Por essa razão, o fluxo expiratório é independente do esforço e o fluxo é limitado. É, também, por isso que a resistência das vias aéreas é maior durante a expiração do que durante a inspiração. Na ausência de doença pulmonar o ponto de igual pressão ocorre nas vias aéreas que contêm cartilagem, e então elas resistem ao colapso. O ponto de igual pressão, no entanto, não é estático. Quando o volume pulmonar diminui e a pressão de retração elástica se reduz, o ponto de igual pressão se move para próximo dos alvéolos.

O que acontece em indivíduos com doença pulmonar? Imagine um indivíduo com obstrução de vias aéreas secundária à combinação de acúmulo de muco e inflamação das vias aéreas. No início da expiração a pressão motriz para o fluxo gasoso expiratório é a mesma de indivíduos normais; isto é, a pressão motriz é a soma da pressão de retração elástica e da pressão pleural. Enquanto ocorre a expiração, no entanto, a queda resistiva da pressão é maior do que em indivíduos normais, por causa da redução do raio das vias aéreas secundária ao acúmulo de muco e inflamação. Como resultado, o ponto de igual pressão, agora, ocorre nas vias aéreas estreitas desprovidas de cartilagem. Essas vias aéreas colapsam. Esse colapso é conhecido como **fechamento prematuro de vias aéreas.** O fechamento prematuro de vias aéreas provoca expiração menor que a máxima, conhecida como sequestro de ar, produzindo aumento do volume pulmonar. O aumento do volume pulmonar inicialmente auxilia no ajuste do aumento da resistência das vias aéreas, causado pelo acúmulo de muco e pela inflamação, porque resulta em aumento do calibre e da retração elástica. Com a progressão da doença, no entanto, a inflamação e o acúmulo de muco aumentam ainda mais, e ocorre grande elevação da resistência expiratória, e as velocidades máximas de fluxos expiratórios diminuem.

Os indivíduos com fechamento prematuro das vias aéreas frequentemente apresentam **estalos,** algumas vezes também chamados de **estertores (*rales*),** som de estalido ouvido em geral durante a inspiração sob auscultação. Esses estalos se devem à abertura das vias aéreas, durante a inspiração, que estavam fechadas (*i. e.,* foram comprimidas) durante a expiração anterior. Os estalos podem ser devidos ao acúmulo de muco, à inflamação de vias aéreas, ao fluido nas vias aéreas ou a qualquer mecanismo responsável pelo estreitamento ou pela compressão das vias aéreas. Eles também são ouvidos em indivíduos com enfisema, em que existe redução da retração elástica pulmonar. De fato, doenças pulmonares agudas e crônicas podem mudar a relação fluxo-volume em (1) pressão de retração pulmonar estática, (2) resistência das vias aéreas e distribuição da resistência ao longo das vias, (3) perda da trava mecânica das vias aéreas intraparenquimatosas, (4) alterações da rigidez ou das propriedades mecâni-

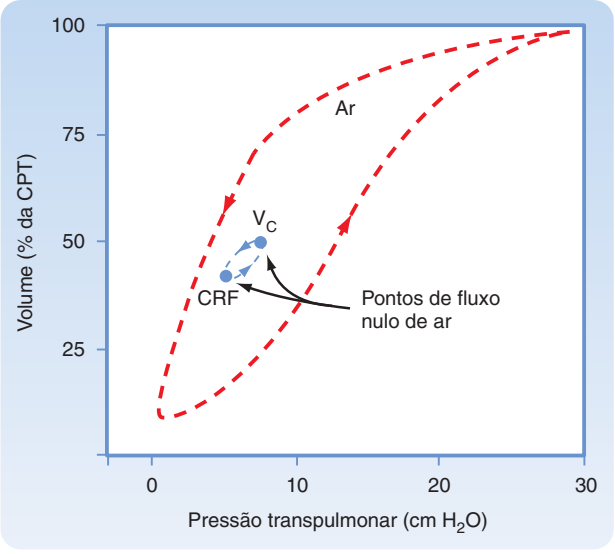
cas das vias aéreas, e (5) diferenças na gravidade das alterações supramencionadas em muitas regiões do pulmão.

Complacência Dinâmica

Uma medida adicional da mecânica dinâmica pulmonar que deve ser mencionada, antes do término desse tópico, é a medida da complacência dinâmica. Uma curva da pressão-volume dinâmica pode ser produzida se pedirmos que o indivíduo respire por um trecho da faixa de volumes pulmonares normais (geralmente, de CRF para CRF + 1 L). A complacência dinâmica média do pulmão (din C_P) é calculada pela inclinação da reta que une os pontos de fluxo nulo, do fim da expiração, com o do fim da inspiração (Fig. 21-15).

A complacência dinâmica é sempre menor do que a complacência estática, e ela aumenta durante o exercício. Isso porque durante a respiração do volume corrente a pequena variação da área da superfície alveolar é insuficiente para trazer moléculas adicionais de surfactante para a superfície e, então, o pulmão é menos complacente. Durante o exercício ocorre o oposto; ocorrem grandes variações do volume corrente e mais material surfactante é incorporado à interface ar-líquido. Assim, o pulmão fica mais complacente.

Suspirar e bocejar aumentam a complacência dinâmica por aumentar o volume corrente e restabelecer a camada de surfactante normal. Essas duas atividades respiratórias são importantes para manter a complacência pulmonar normal. Em contraste com o pulmão, a complacência dinâmica da caixa torácica não difere significativamente da sua complacência estática.



● **Figura 21-15.** Curva pressão-volume para insuflação-desinsuflação. A direção da inspiração e da expiração é mostrada pelas setas. A diferença entre as curvas de insuflação e desinsuflação se deve às variações da tensão superficial, com as variações do volume pulmonar. Note a inclinação da linha que une os pontos de fluxo nulo. Essa inclinação é menos íngreme do que a inclinação da curva pressão-volume ao desinsuflar com o mesmo volume pulmonar.

O TRABALHO DA RESPIRAÇÃO

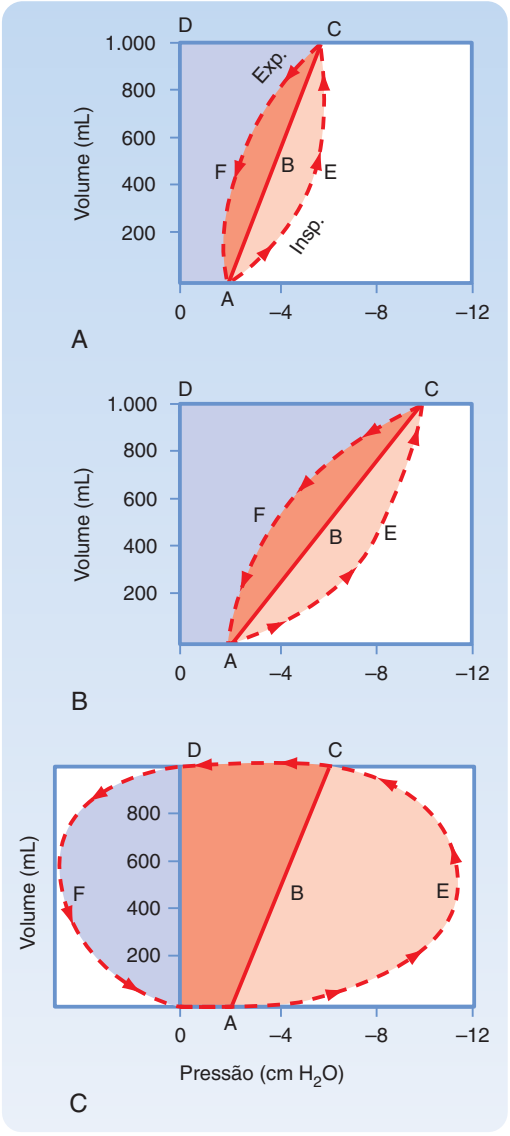
Respirar requer o uso dos músculos respiratórios (diafragma, intercostais etc.), o que consome energia. Trabalho é necessário para superar as propriedades mecânicas inerentes ao pulmão (*i. e.,* forças elásticas e fluxo-resistivas) e mover os pulmões e a caixa torácica. Esse trabalho é conhecido como **trabalho da respiração.** Variações nas propriedades mecânicas do pulmão ou da caixa torácica (ou de ambos) em presença de doença resultam em aumento do trabalho de respirar. Os músculos respiratórios podem realizar mais trabalho por longos períodos. No entanto, assim como outros músculos esqueléticos eles podem se fatigar, levando à falência respiratória. A fadiga dos músculos respiratórios é a causa mais comum de **falência respiratória,** processo no qual a troca gasosa é inadequada para suprir as necessidades metabólicas do corpo. No sistema respiratório o trabalho da respiração é calculado multiplicando-se a variação do volume pela pressão exercida em todo o sistema respiratório. Assim,

$$\text{Trabalho da respiração } (W) = \text{Pressão } (P) \times \text{Mudança no volume } (\Delta V)$$

Embora não existam métodos disponíveis para medir a quantidade total de trabalho envolvido na respiração, pode-se estimar o trabalho mecânico medindo as variações do volume e da pressão durante um ciclo respiratório. A análise da curva pressão-volume pode ser usada para ilustrar esses pontos (Fig. 21-16). Na Figura 21-16, *A* representa o ciclo respiratório de pulmão normal. A curva estática insuflar-desinsuflar é representada pela linha ABC. A carga de trabalho mecânica total é representada pela área trapezóide OAECD. A análise da área trapezóide da Figura 21-16, *A* permite que se apreciem os aspectos individuais da carga mecânica, que incluem os seguintes:

OABCD: trabalho necessário para suplantar a resistência elástica
AECF: trabalho necessário para suplantar a resistência não-elástica
AECB: trabalho necessário para suplantar a resistência não-elástica durante a inspiração
ABCF: trabalho necessário para suplantar a resistência não-elástica durante a expiração (representa a energia elástica armazenada da inspiração)

Nas doenças pulmonares restritivas a complacência pulmonar fica reduzida e a curva pressão-volume é deslocada para a direita. Isso resulta em aumento significativo do trabalho de respiração (Fig. 21-16, *B*), como indicado pelo aumento na área trapezóide OAECD. Nas doenças pulmonares obstrutivas, asma e bronquite crônica, a resistência das vias aéreas fica elevada (Fig. 21-16, *C*), e uma grande pressão pleural negativa é necessária para manter a velocidade do fluxo inspiratório normal. Além do aumento do trabalho inspiratório total (OAECD), indivíduos com doença obstrutiva pulmonar apresentam aumento da pressão pleural positiva durante a expiração devido ao aumento da resistência e à aumentada carga de trabalho expiratória, que é visualizada como a área DFO. A energia elástica armazenada, representada pela área ABCF da Figura 21-16, *A*, não é



● **Figura 21-16.** Trabalho mecânico executado durante um ciclo respiratório em pulmão normal **(A),** pulmão com complacência reduzida **(B)** e pulmão com aumento da resistência das vias aéreas **(C).**

NA CLÍNICA

Doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC) é um termo geral que inclui doenças como enfisema e bronquite crônica. As DPOC ocorrem predominantemente em fumantes, nos quais alterações patológicas no pulmão podem coexistir tanto com o enfisema quanto com a bronquite crônica. Para os indivíduos com DPOC nos quais o enfisema é o componente principal, o tecido elástico nas paredes dos alvéolos e capilares é progressivamente destruído, causando aumento da complacência e redução da retração elástica. A redução da retração elástica resulta em deslocar o ponto de igual pressão em direção ao alvéolo e em fechamento prematuro das vias aéreas. Isso produz sequestro de ar e aumento do VR, do CRF e do CPT. A resistência das vias aéreas fica também aumentada. Esses aumentos nos volumes pulmonares ampliam o trabalho da respiração pelo estiramento dos músculos respiratórios, e reduzem sua eficiência.

Na bronquite crônica o acúmulo de muco e a inflamação das vias aéreas fazem com que o ponto de igual pressão se desloque em direção ao alvéolo, o que leva ao fechamento prematuro das vias aéreas e ao aumento no VR, na CRF e na CPT. A resistência das vias aéreas e o trabalho da respiração ficam aumentados, mas a complacência pulmonar é normal.

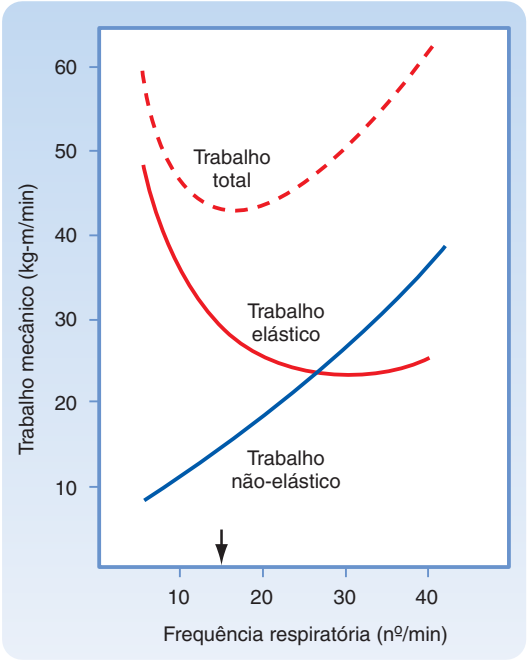
Nas doenças pulmonares restritivas, tais como a fibrose pulmonar, a complacência pulmonar está diminuída. Os volumes pulmonares estão reduzidos, mas a velocidade do fluxo é relativamente normal. As variações nos valores da função pulmonar em doenças pulmonares obstrutivas e restritivas são mostradas na Tabela 21-2.

No terceiro trimestre da gravidez o útero dilatado aumenta a pressão intra-abdominal e restringe o movimento do diafragma. Como resultado, a CRF é diminuída. Essa alteração do volume pulmonar resulta em diminuição da complacência pulmonar e aumento da resistência das vias aéreas em mulheres que sob outros aspectos são saudáveis.

suficiente, e energia adicional é necessária para a expiração. Com o tempo ou com a progressão da doença esses músculos respiratórios podem se fatigar, levando à falência respiratória. O trabalho da respiração está também aumentado quando são executadas respirações mais profundas (o aumento do volume corrente requer mais trabalho elástico, para ser suplantado) e quando a frequência respiratória aumenta (aumento da ventilação-minuto requer maior força de resistência ao fluxo, para ser suplantada) (Fig. 21-17). Indivíduos normais e indivíduos com doenças pulmonares adotam padrões pulmonares que minimizam o trabalho da respiração. Por essa razão, indivíduos com fibrose pulmonar (trabalho elástico aumentado) respiram mais superficial e rapidamente, e os com doença obstrutiva pulmonar (trabalho elástico normal) respiram mais lenta e profundamente.

● **Tabela 21-2. Resultados de Padrões de Anormalidades em Testes da Função Pulmonar**

Medida da Função Pulmonar	Doença Obstrutiva Pulmonar	Doença Restritiva Pulmonar
CVF (L)	Redução	Redução
VEF_1 (L)	Redução	Redução
VEF_1/CVF	Redução	Normal
FEF_{25-75} (L/s)	Redução	Normal a aumentado
PFE (L/s)	Redução	Normal
FEF_{50} (L/s)	Redução	Normal
FEF_{75} (L/s)	Redução	Normal
Inclinação da curva FV	Redução	Normal a aumentada



● **Figura 21-17.** Efeito da frequência respiratória no trabalho elástico, no não-elástico e no mecânico total da respiração em dada ventilação alveolar. Sujeitos tendem a adotar a frequência respiratória na qual o trabalho total da respiração é mínimo (*seta*).

CONCEITOS-CHAVE

1. Os volumes pulmonares são determinados pelo balanço entre as propriedades pulmonares de retração elástica e as propriedades dos músculos da caixa torácica. Pressão transpulmonar positiva é necessária para aumentar o volume do pulmão. A pressão no sistema respiratório é zero nos pontos de fluxo nulo (fim da inspiração e fim da expiração). Na CRF a diferença de pressão no sistema respiratório é zero, e a pressão de retração elástica do pulmão, que opera na redução do volume pulmonar, e a pressão gerada pela caixa torácica ao ficar maior são iguais e opostas.
2. Complacência pulmonar é a medida das propriedades elásticas do pulmão. Perda da retração elástica é vista em pacientes com enfisema e está associada a aumento na complacência pulmonar, enquanto em doenças associadas à fibrose pulmonar a complacência está reduzida.
3. A resistência ao fluxo de ar é a variação da pressão por unidade de fluxo. A resistência das vias aéreas varia com a recíproca da quarta potência do raio e é maior em fluxos turbulentos que nos laminares. O principal local de resistência fica nas oito primeiras gerações das vias aéreas. A resistência das vias aéreas se reduz com o aumento do volume pulmonar e com a diminuição da densidade do gás.
4. O ponto de igual pressão é o ponto no qual a pressão, no interior e ao redor das vias aéreas, é a mesma. A localização do ponto de igual pressão é dinâmica. Especificamente, com a diminuição do volume pulmonar e da retração elástica o ponto de igual pressão se desloca em direção ao alvéolo em indivíduos normais. Em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) o ponto de igual pressão fica próximo do alvéolo em qualquer volume pulmonar.
5. Os testes de função pulmonar (espirometria, curva fluxo-volume, pletismografia corporal) podem detectar anormalidades na função pulmonar antes que os indivíduos passem a ser sintomáticos. Os resultados dos testes são comparados com os resultados obtidos em indivíduos normais e variam com o gênero, a etnia, a idade e o peso. A DPOC é caracterizada por aumentos dos volumes pulmonares e da resistência das vias aéreas e por reduções nas velocidades do fluxo expiratório. O enfisema, tipo específico de DPOC, é ainda caracterizado pelo aumento da complacência pulmonar. Doenças pulmonares restritivas são caracterizadas por redução do volume pulmonar, velocidade e resistência normais do fluxo expiratório e redução acentuada da complacência pulmonar.

Ventilação ($\dot{V}$), Perfusão ($\dot{Q}$) e as Relações $\dot{V}/\dot{Q}$

A ventilação e o fluxo sanguíneo pulmonar (perfusão) são componentes importantes da troca gasosa no pulmão. No entanto, o principal determinante da troca gasosa normal e do consequente nível de P_{O_2} e P_{CO_2}, no sangue, é a relação entre a ventilação e a perfusão. Essa relação é chamada de proporção $\dot{V}/\dot{Q}$.

VENTILAÇÃO

Ventilação é o processo no qual o ar é movido para dentro e para fora do pulmão. Como descrito antes, a ventilação-minuto (ou total) ($\dot{V}_E$) é o volume de ar que entra ou sai do pulmão por minuto, e é descrita por

● Equação 22-1

$$\dot{V}_E = f \times V_C$$

onde f é a frequência ou o número de respirações por minuto e VM, também conhecido como V_C, é o volume corrente, ou o volume de ar inspirado (ou expirado) por respiração. O volume corrente varia com a idade, o gênero, a posição do corpo e a atividade metabólica. Em adulto de tamanho médio e em repouso o volume corrente é de 500 mL. Em crianças, é de 3 a 5 mL/kg.

VENTILAÇÃO ALVEOLAR

Composição do Ar

A inspiração traz o ar atmosférico para os alvéolos, onde o O_2 é captado e o CO_2 excretado. Assim, a ventilação alveolar se inicia com o ar ambiente. Este é uma mistura de gases composta de N_2 e O_2, com quantidades mínimas de CO_2, argônio e gases inertes. A composição da mistura gasosa pode ser descrita em termos das frações gasosas ou das pressões parciais correspondentes. Como o ar atmosférico é um gás, ele obedece às leis dos gases.

Quando essas leis são aplicadas ao ar ambiente, surgem dois importantes princípios. O primeiro é que quando os componentes são considerados em termos de frações gasosas (F) a soma das frações gasosas individuais deve ser igual a um.

● Equação 22-2

$$1{,}0 = F_{N_2} + F_{O_2} + F_{\text{argônio}} \text{ e outros gases}$$

Segue-se, então, que a soma das **pressões parciais** (em mmHg) ou as **tensões** (em torr) do gás deve ser igual à pressão total. Consequentemente, ao nível do mar, onde a pressão atmosférica é de 760 mmHg, as pressões parciais dos gases do ar (também conhecidas como pressão barométrica, P_b) são:

NA CLÍNICA

Três importantes leis dos gases governam o ar atmosférico e a ventilação alveolar: **Lei de Boyle, Lei de Dalton** e **Lei de Henry.** A Lei de Boyle diz que quando a temperatura é constante, a pressão (P) e o volume (V) são inversamente relacionados, isto é,

$$P_1V_1 = P_2V_2$$

A Lei de Dalton diz que a pressão parcial de um gás em mistura gasosa é a pressão que o gás exerceria se ocupasse o volume total da mistura, na ausência de outros componentes. A Lei de Henry diz que a concentração de gás, dissolvido em líquido, é proporcional à sua pressão parcial.

● Equação 22-3

$$P_b = P_{N_2} + P_{O_2} + P_{\text{argônio}} \text{ e outros gases}$$

$$760 \text{ mmHg} = P_{N_2} + P_{O_2} + P_{\text{argônio}} \text{ e outros gases}$$

O segundo princípio importante é que a pressão parcial de um gás ($P_{gás}$) é igual à fração desse gás na mistura gasosa ($F_{gás}$) vezes a pressão total ou atmosférica (barométrica).

● Equação 22-4

$$P_{gás} = F_{gás} \times P_b$$

O ar atmosférico é composto de aproximadamente 21% de O_2 e 79% de N_2. Por essa razão, a pressão parcial de O_2 no ar atmosférico (P_{O_2}) é

● Equação 22-5

$$P_{O_2} = F_{O_2} \times P_b$$

$$P_{O_2} = 0{,}21 \times 760 \text{ mmHg}$$

$$= 159 \text{ mmHg ou } 159 \text{ torr}$$

Essa é a tensão do O_2 (*i. e.*, a pressão parcial de O_2) do ar atmosférico na boca no início da inspiração. A tensão do O_2, na boca, pode ser alterada por uma das duas formas — modificando a fração de O_2 ou a pressão barométrica (atmosférica). Então, a tensão do O_2 atmosférico pode ser aumentada por meio da administração de suplemento de O_2, e é reduzida nas grandes altitudes.

Quando se inicia a inspiração o ar atmosférico é trazido para o interior das vias aéreas, onde ele é aquecido até a temperatura do corpo e umidificado. Os ga-

ses inspirados são saturados com vapor de água, que exerce pressão parcial e dilui a pressão total dos outros gases. A pressão do vapor de água, na temperatura corporal, é de 47 mmHg. Para calcular a pressão parcial de um gás em mistura umidificada, a pressão parcial do vapor de água deve ser subtraída da pressão barométrica total. Consequentemente, nas vias de condução aérea a pressão parcial de O_2 é

● Equação 22-6

$$P_{O_{2traqueal}} = (P_b - P_{H_2O}) \times F_{O_2}$$
$$= (760 - 47\ mmHg) \times 0{,}21$$
$$= 150\ mmHg$$

e a pressão parcial de N_2 é

● Equação 22-7

$$P_{N_{2traqueal}} = (760 - 47\ mmHg) \times 0{,}79$$
$$= 563\ mmHg$$

Note que a pressão total permaneceu em 760 mmHg (153 + 563 + 47 mmHg). A pressão do vapor de água, no entanto, reduziu as pressões parciais de O_2 e N_2. As vias condutoras de ar não participam da troca gasosa. Assim, as pressões parciais de O_2, N_2 e vapor de água permanecem inalteradas, nas vias aéreas, até que o gás atinja o alvéolo.

Composição Gasosa Alveolar

Quando o gás inspirado atinge o alvéolo, o O_2 é transportado através da membrana alveolar e o CO_2 se move do leito capilar para o interior dos alvéolos. O processo que dá origem a isso é descrito no Capítulo 23. Ao final da inspiração e com a glote aberta a pressão total do alvéolo é atmosférica; então, as pressões parciais dos gases, no alvéolo, devem se igualar à pressão total, que, no caso, é a atmosférica. A composição da mistura gasosa, no entanto, é alterada, e pode ser descrita como

● Equação 22-8

$$1{,}0 = F_{O_2} + F_{N_2} + F_{H_2O} + F_{CO_2} + F_{\text{argônio}} \text{ e outros gases}$$

O N_2 e o argônio são gases inertes e, consequentemente, as frações desses gases no alvéolo não variam com o tempo. A fração de vapor de água também não muda, porque o gás já está totalmente saturado com vapor de água e na temperatura corporal quando chega à traquéia. Como consequência da troca gasosa, a fração de O_2 no alvéolo diminui e a fração de CO_2 no alvéolo aumenta. Como ocorrem variações das frações de O_2 e CO_2, a pressão parcial exercida por esses gases também varia. A pressão parcial de O_2 no alvéolo (P_{AO_2}) é dada pela **equação alveolar dos gases,** que é também chamada de **equação ideal do oxigênio alveolar:**

● Equação 22-9

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - \frac{P_{ACO_2}}{R}$$
$$= (P_b - P_{H_2O}) \times F_{IO_2} - \frac{P_{ACO_2}}{R}$$

onde P_{IO_2} é a pressão parcial inspirada de O_2, que é igual à fração (F) do O_2 inspirado (F_{IO_2}) vezes a pressão barométrica (P_b), menos a pressão do vapor de água (P_{H_2O}). A P_{ACO_2} é a tensão alveolar do gás CO_2, e R é a proporção da troca respiratória, ou **quociente respiratório.** O quociente respiratório é a proporção entre o CO_2 excretado ($\dot{V}_{CO_2}$) e o O_2 captado ($\dot{V}_{O_2}$) pelos pulmões. Esse quociente é a quantidade de CO_2 produzida, em relação à quantidade de O_2 consumida pelo metabolismo, e é dependente da ingestão calórica. O quociente respiratório varia entre 0,7 e 1,0, e é de 0,7 nos estados de metabolismo exclusivo de ácidos graxos e 1,0 nos estados de metabolismo exclusivo de carboidratos. Sob condições normais de dieta, o quociente respiratório é assumido como sendo de 0,8. Então, a quantidade de O_2 captada excede a quantidade de CO_2 que é liberada nos alvéolos.

As pressões parciais de O_2, CO_2 e N_2 do ar atmosférico para os alvéolos são mostradas na Tabela 22-1.

A fração de CO_2, no alvéolo, é função da intensidade da produção de CO_2 pelas células durante o metabolismo e da velocidade com que o CO_2 é eliminado do alvéolo. Esse processo de eliminação de CO_2 é conhecido como **ventilação alveolar.** A relação entre a produção de CO_2 e a ventilação alveolar é definida pela **equação alveolar do dióxido de carbono,**

● Equação 22-10

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_A \times F_{ACO_2}$$

onde $\dot{V}_{CO_2}$ é a intensidade da produção de CO_2 pelo corpo, $\dot{V}_A$ é a ventilação alveolar e F_{ACO_2} é a fração do CO_2 no gás alveolar seco. Essa relação demonstra que a velocidade de eliminação de CO_2 dos alvéolos está relacionada com a ventilação alveolar e com a fração de CO_2 nos alvéolos. A P_{ACO_2} alveolar é definida pelo seguinte:

● Equação 22-11

$$P_{ACO_2} = F_{ACO_2} \times (P_b - P_{H_2O})$$

Consequentemente, podemos substituir na equação anterior e demonstrar a seguinte relação:

● Tabela 22-1. Pressões Total e Parcial de Gases Respiratórios no Gás Alveolar Ideal e no Sangue no Nível do Mar (760 mmHg)

	Ar Atmosférico (Seco)	Ar Traqueal Hidratado	Gás alveolar (R = 0,8)	Sangue Arterial Sistêmico	Sangue Venoso Mesclado
P_{O_2}	159	150	102	90	40
P_{CO_2}	0	0	40	40	46
P_{H_2O}, 37°C	0	47	47	47	47
P_{N_2}	601	563	571*	571	571
P_{TOTAL}	760	760	760	760	704†

*P_{N_2} está aumentada no gás alveolar em 1% porque R é normalmente menor que 1.
†P_{TOTAL} é menor no sangue venoso do que no arterial porque P_{O_2} diminuiu mais do que a P_{CO_2} aumentou.

● **Equação 22-12**

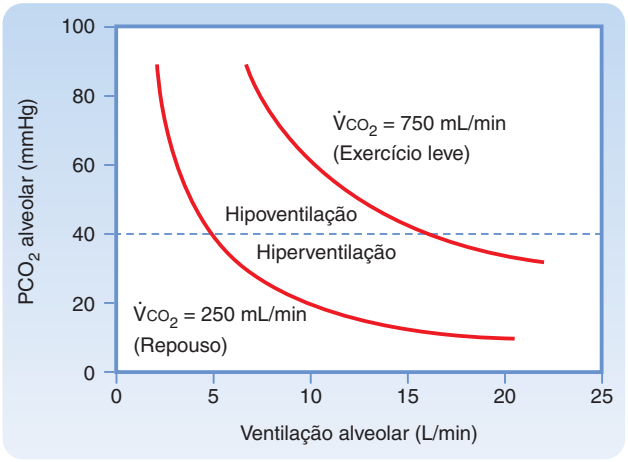
$$P_{ACO_2} = \dot{V}_{CO_2} \times \frac{P_b - P_{H_2O}}{\dot{V}_A}$$

Essa equação demonstra muitas relações importantes. Primeiro, existe relação inversa entre a pressão parcial de CO_2, no alvéolo (P_{ACO_2}), e a ventilação alveolar ($\dot{V}_A$) independente do CO_2 expirado. Especificamente, se a ventilação é duplicada a P_{ACO_2} aumentará em 50%. Por outro lado, se a ventilação é reduzida à metade a pressão parcial de CO_2, nos alvéolos, vai duplicar. Segundo, com ventilação alveolar constante ($\dot{V}_A$), duplicando a produção metabólica de CO_2 ($\dot{V}_{CO_2}$) vai duplicar a pressão parcial de CO_2 no alvéolo. A relação entre a ventilação alveolar e a P_{CO_2} alveolar é mostrada na Figura 22-1.

Composição do Gás Arterial

Em indivíduos normais, a P_{CO_2} arterial é estreitamente regulada e mantida com cerca de 40 mmHg. Aumentos ou reduções da P_{CO_2} arterial, particularmente quando associados a variações do pH arterial, têm profundo efeito sobre a função celular, incluindo as atividades enzimática e de transporte de proteínas. Quimiorreceptores especializados monitoram a P_{CO_2} no sangue arterial e no tronco encefálico (Capítulo 24), e a ventilação-minuto varia de acordo com o nível da P_{CO_2}.

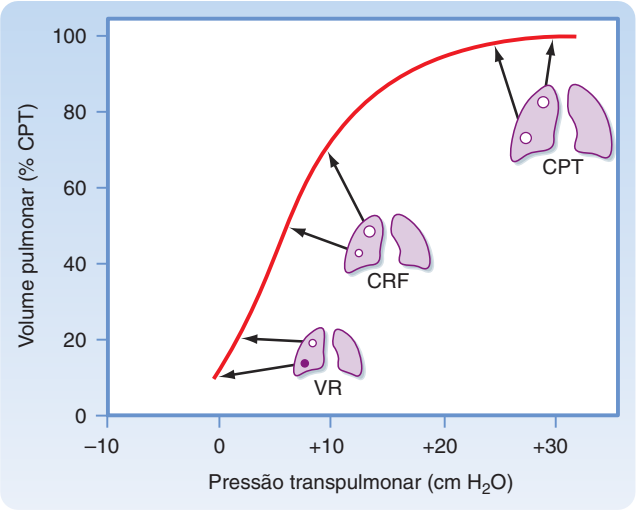
Aumento da P_{CO_2} resulta em **acidose respiratória** (pH < 7,35), enquanto a redução da P_{CO_2} resulta em **alcalose respiratória** (pH > 7,45). A **hipercapnia** é definida como elevação na P_{CO_2} arterial, e ela é secundária à ventilação alveolar inadequada (hipoventilação) relativa à produção de CO_2. Por outro lado, ocorre hiperventilação quando a ventilação alveolar excede a produção de CO_2 e ela reduz a P_{CO_2} arterial **(hipocapnia).**



● **Figura 22-1.** A P_{CO_2} em função da ventilação alveolar no pulmão. Cada linha corresponde a uma dada taxa metabólica, associada à produção constante de CO_2 (linha isometabólica de $\dot{V}_{CO_2}$). Normalmente a ventilação alveolar é controlada para manter P_{CO_2} alveolar em torno de 40 torr. Em consequência, no repouso, quando a $\dot{V}_{CO_2}$ é de aproximadamente 250 mL/min, a ventilação alveolar de 5 L/min produz P_{CO_2} de 40 mmHg. Uma redução de 50% na ventilação no repouso (*i. e.*, de 5 para 2,5 L/min) produz a duplicação da P_{CO_2} alveolar. Durante o exercício a produção de CO_2 está aumentada ($\dot{V}_{CO_2}$ = 750 mL/min), e para manter a P_{CO_2} normal a ventilação deve aumentar (nesse caso a 15 L/min). Novamente, no entanto, a redução de 50% da ventilação (15 para 7,5 L/min) resultará em P_{CO_2} duplicada.

Distribuição da Ventilação

A ventilação não é distribuída uniformemente no pulmão, em grande parte devido aos efeitos da gravidade. Na posição ortostática, os alvéolos próximos ao ápice do pulmão estão mais expandidos que os alvéolos da base. A gravidade puxa o pulmão para baixo e o arrasta da caixa torácica. Como resultado, a pressão pleural é menor no ápice do que na base do pulmão, e a pressão estática transpulmonar ($P_P = P_A - P_{pl}$) é aumentada; isso resulta em aumento do volume alveolar no ápice. Devido à diferença do volume alveolar no ápice e na base do pulmão (Fig. 22-2), os alvéolos da base ficam situados na região íngreme da curva pressão-volume, e eles recebem mais da ventilação (*i. e.*, eles têm maior complacência). Em contraste, os alvéolos, no ápice, estão próximos ao topo da curva pressão-volume. Eles têm menor complacência e, assim, recebem proporcionalmente menos do volume corrente. O efeito da gravidade é menos pronunciado quando a pessoa está em decúbito dorsal (supino) do que quando está na postura ortostática, e é menor no decúbito dorsal do que no decúbito ventral. Isso porque o diafragma é empurrado cefalicamente quando a pessoa está em decúbito dorsal, e isso afeta o tamanho de todos os alvéolos.



● **Figura 22-2.** Distribuição regional do volume pulmonar, incluindo a dimensão e a localização dos alvéolos, na curva pressão-volume do pulmão em diferentes volumes pulmonares. Devido à suspensão do pulmão na posição ortostática, a pressão pleural (P_{pl}) e a pressão transpulmonar (P_P) das unidades pulmonares no ápice serão maiores do que as da base. Essas unidades pulmonares serão maiores do que as da base em qualquer volume pulmonar. O efeito é maior no volume residual (VR) e menor na capacidade residual funcional (CRF), e desaparece na capacidade pulmonar total (CPT). Note, também, que devido à sua localização na curva pressão-volume o ar inspirado será distribuído de modo desigual nessas unidades pulmonares; as unidades pulmonares do ápice são menos complacentes e receberão menor proporção do ar inspirado que as unidades pulmonares da base, que são mais complacentes (*i. e.*, situam-se em parte mais íngreme da curva pressão-volume).

Além dos efeitos gravitacionais sobre a distribuição da ventilação, a ventilação das unidades respiratórias terminais não é uniforme. Isso é causado por variações da resistência (R) ou da complacência (C) das vias aéreas, e pode ser descrito quantitativamente pela **constante de tempo** (τ):

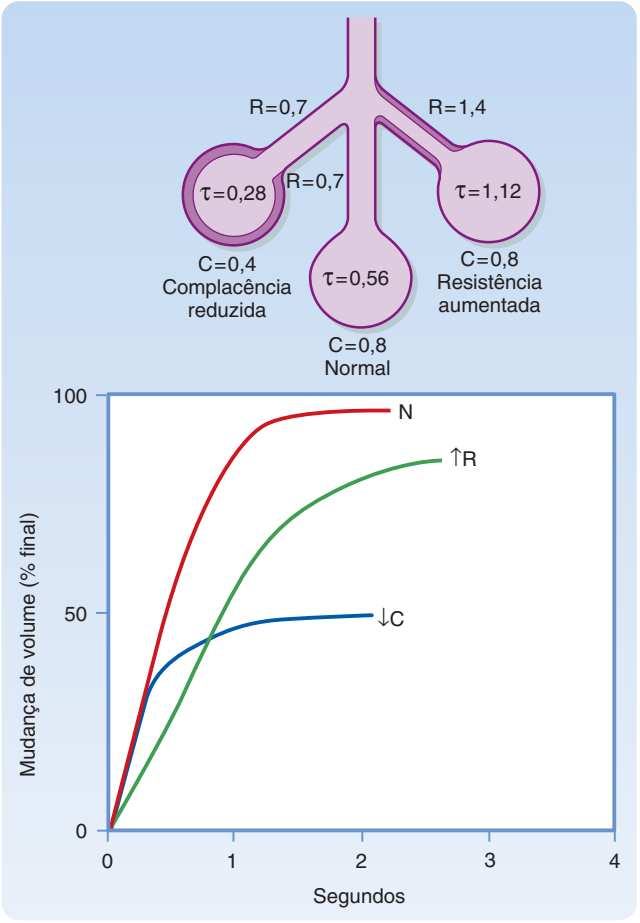
● **Equação 22-13**

$$\tau = R \times C$$

Unidades alveolares com longas constantes de tempo se enchem e se esvaziam lentamente. Assim, uma unidade alveolar com resistência ou complacência aumentada das vias aéreas vai levar mais tempo para se encher e, também, para se esvaziar. Em adultos normais, a frequência respiratória é em torno de 12 respirações por minuto, o tempo inspiratório 2 segundos e o tempo expiratório ao redor de 3 segundos. Em indivíduos normais esse tempo é suficiente para que se aproxime do equilíbrio (Fig. 22-3). Na presença de resistência ou complacência aumentadas, no entanto, o equilíbrio não é alcançado.

Teste de Respiração Única de Nitrogênio

O teste de respiração única de N_2 pode ser usado para avaliar a uniformidade da ventilação. O sujeito executa uma só inspiração máxima de 100% de O_2. Durante a subsequente expiração a $[N_2]$*, no ar exalado, é medida. O ar (100% O_2, 0% N_2) inicialmente deixa as vias condutoras; então, a $[N_2]$ começa a subir, durante o esvaziamento alveolar. Por fim é atingido um platô da $[N_2]$, enquanto apenas os alvéolos que contêm N_2 se esvaziam (Fig. 22-4).



● **Figura 22-3.** Exemplos de regulação local da ventilação como resultado da variação na resistência (R) ou da complacência (C) das unidades pulmonares individuais. No esquema acima são mostradas a resistência e a complacência individuais de três unidades pulmonares diferentes. No gráfico, embaixo, são mostrados os volumes dessas três unidades pulmonares em função do tempo. No esquema acima a unidade pulmonar normal tem constante temporal (τ) de 0,56. Essa unidade alcança 97% do equilíbrio final em 2 segundos, o tempo inspiratório normal, como mostrado no gráfico inferior. A unidade à direita apresenta aumento de duas vezes da resistência; por essa razão a constante de tempo é duplicada. Essa unidade se enche mais lentamente e atinge somente 80% do equilíbrio durante a respiração normal *(gráfico)*. A unidade está subventilada. A unidade à esquerda tem complacência reduzida (rígida) que atua na redução da constante de tempo. Essa unidade se enche mais rapidamente do que a unidade normal, mas recebe somente metade da ventilação da unidade normal.

ESPAÇO MORTO

Em cada respiração o ar preenche as vias condutoras de ar e os alvéolos. A ventilação do espaço morto é a ventilação da via aérea que não participa da troca gasosa. Existem dois tipos de espaço morto: anatômico e fisiológico. **Espaço morto anatômico** (V_D) é composto do volume de gás que preenche as vias aéreas. Assim,

● **Equação 22-14**

$$V_C = V_D + V_A$$

onde V refere-se ao volume e os subscritos C, D e A referem-se à corrente, ao espaço morto e ao espaço alveolar. Um "ponto" acima do V denota um volume por unidade de tempo (n). Então,

● **Equação 22-15**

$$V_C \times n = (V_D \times n) + (V_A \times n)$$

ou

● **Equação 22-16**

$$\dot{V}_E = \dot{V}_D + \dot{V}_A$$

onde $\dot{V}_E$ é o volume exalado por minuto, $\dot{V}_D$ é o volume de espaço morto por minuto e $\dot{V}_A$ é a ventilação alveolar por minuto.

No adulto saudável o volume do gás contido nas vias condutoras de ar, na capacidade residual funcional (CRF), é aproximadamente de 100 a 200 mL, em comparação com os 3 L de gás de todo o pulmão. A proporção entre o volume das vias condutoras de ar (espaço morto) e o volume corrente descreve a fração de cada respiração que é "desperdiçada" enchendo as vias condutoras de ar. Esse volume está relacionado com o volume corrente (V_C) e com a ventilação-minuto ($\dot{V}_E$) da seguinte forma:

● **Equação 22-17**

$$\dot{V}_D = \frac{V_D}{V_T} \times \dot{V}_E$$

*N. T.: Concentração.

NA CLÍNICA

Se o espaço morto é de 150 mL e o volume corrente aumenta de 500 para 600 mL para a mesma ventilação-minuto, qual é o efeito sobre a ventilação do espaço morto?

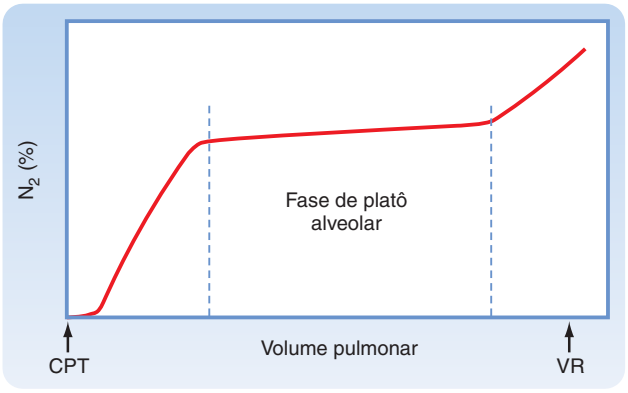
$$V_C = 150\,mL$$
$$V = \frac{150\,mL}{500\,mL} \times \dot{V}$$
$$= 0{,}30 \times \dot{V}_E$$
$$V_D = \frac{150\,mL}{600\,mL} \times \dot{V}_E$$
$$= 0{,}25 \times \dot{V}_E$$

À medida que o volume corrente aumenta, a ventilação do espaço morto se reduz para a mesma ventilação-minuto.

A ventilação do espaço morto (V_D), assim, varia inversamente com o volume corrente (V_C). Quanto maior o volume corrente, menor será a ventilação do espaço morto. Normalmente, V_D/V_C é de 20% a 30% da ventilação-minuto.

Ventilação do Espaço Morto Fisiológico

O segundo tipo de espaço morto é o espaço morto fisiológico. Alvéolos que são perfundidos, mas não ventilados, são comumente encontrados em pulmões com patologias. O volume **total** do gás, em cada respiração, que não participa da troca gasosa é chamado de **ventilação do espaço morto fisiológico.** Esse volume inclui o espaço morto anatômico e o espaço morto secundário aos alvéolos perfundidos, mas não ventilados. O espaço morto fisiológico é sempre tão grande quanto, pelo menos, o espaço morto anatômico, e na presença de doença ele pode ser consideravelmente maior.



● **Figura 22-4.** A curva de desaparecimento (*washout*) do N_2 no teste de uma só respiração é exemplo simples e útil de teste de função pulmonar da distribuição regional da ventilação. Ela mostra, claramente, que nem todas as unidades pulmonares têm igual $\dot{V}/\dot{Q}$. As unidades bem ventiladas (constante de tempo curta) se esvaziam mais rapidamente do que as unidades pouco ventiladas (constante de tempo longa). O trecho da curva, até a primeira linha vertical pontilhada, representa o período de desaparecimento do ar do espaço morto misturado com o gás alveolar. O longo platô alveolar sobe lentamente (< 2%) se a distribuição da ventilação for relativamente uniforme, como mostrado aqui. A fase final, após a segunda linha vertical, mostra os alvéolos que se esvaziam tardia e lentamente. Essa fase é acentuada pela idade.

NA CLÍNICA

O espaço morto nos pulmões pode ser determinado medindo-se a P_{CO_2} do gás alveolar e da mistura de gás expirada. O gás expirado é coletado em um saco, durante determinado período de tempo, e mede-se a P_{CO_2} arterial (que é a mesma que a P_{CO_2} alveolar) e a P_{CO_2} no saco de coleta (P_{ECO_2}). O CO_2 na mistura do gás expirado está diluído em relação ao do gás alveolar, e o grau de diluição é função da ventilação desperdiçada. O volume do espaço morto em função do volume corrente (V_D/V_C) é descrito pela seguinte equação:

$$\frac{V_D}{V_C} = 1 - \frac{P_{ECO_2}}{P_{ACO_2}}$$

Ela é chamada de equação do espaço morto de Bohr, devido ao fisiologista Christian Bohr.

A ventilação do espaço morto pode também ser medida pelo método de Fowler. O paciente executa respiração única com 100% de O_2 e, então, expira em um tubo com medidas contínuas da concentração de N_2 no gás expirado. Enquanto o paciente expira, o espaço morto anatômico se esvazia primeiro. Esse volume contém 100% de O_2 e 0% de N_2, porque ele não participou de qualquer troca gasosa. Quando o alvéolo começa a se esvaziar a pressão parcial do O_2 cai e a pressão parcial de N_2 começa a aumentar. Por fim, a pressão parcial de N_2 fica quase uniforme e representando quase inteiramente o volume do gás alveolar. Essa fase de ar expirado é chamada de platô alveolar. O volume inicialmente com 0% de N_2, mais metade do aumento do volume de N_2, é igual ao espaço morto anatômico.

Os métodos de Fowler e Bohr não medem exatamente a mesma coisa. O de Fowler mede o volume das vias aéreas condutoras até o nível no qual o gás inspirado é rapidamente diluído com gás já presente no pulmão. Logo, o método de Fowler mede o espaço morto anatômico. Em contraste, o método de Bohr mede o volume do pulmão que não elimina CO_2. Assim, o método de Bohr mede o espaço morto fisiológico.

PERFUSÃO

Perfusão é o processo no qual o sangue desoxigenado passa pelos pulmões e é reoxigenado.

A Circulação Pulmonar

A circulação pulmonar se inicia no átrio direito. O sangue desoxigenado que sai do átrio direito chega ao ventrículo direito, via válvula tricúspide, e é então bombeado

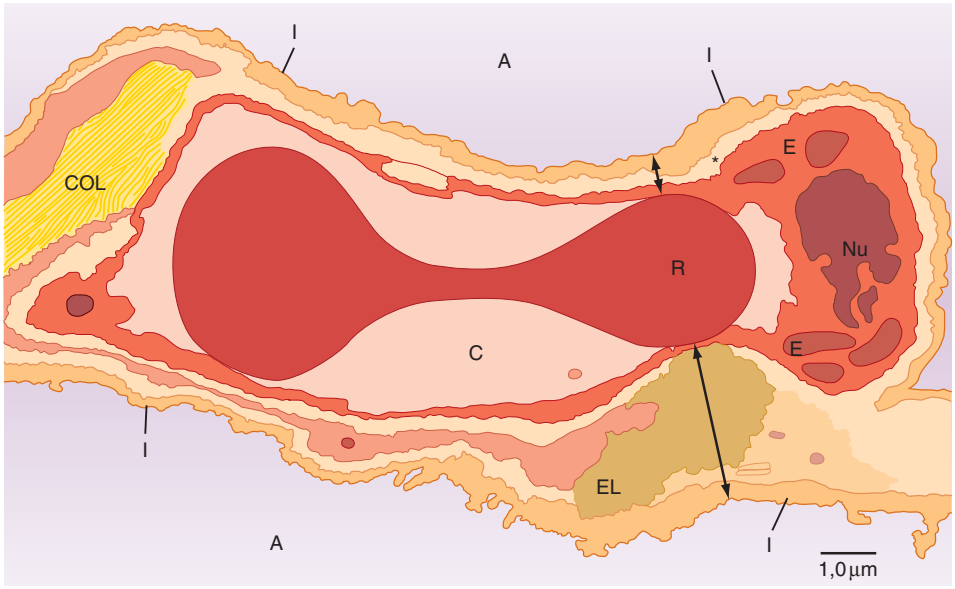
sob baixa pressão (9 a 24 mmHg) para o interior das artérias pulmonares através da válvula pulmonar. A artéria pulmonar (tronco pulmonar), com diâmetro em torno de 3 cm, rapidamente se ramifica (5 cm a partir do ventrículo direito) nas principais artérias pulmonares direita e esquerda, que suprem com sangue os pulmões direito e esquerdo, respectivamente. **As artérias da circulação pulmonar são as únicas artérias do corpo que levam sangue desoxigenado.** O sangue desoxigenado, nas artérias pulmonares, passa por uma série de vasos ramificados progressivamente menores (diâmetros dos vasos: artérias, > 500 μm; arteríolas, 10 a 200 μm; capilares, < 10 μm), que terminam em uma complexa rede de capilares semelhante a uma malha (Capítulo 20, Fig. 20-7). O padrão sequencial de ramificação das artérias pulmonares segue o padrão da ramificação das vias aéreas. As funções do sistema circulatório pulmonar são (1) reoxigenar o sangue e eliminar o CO_2, (2) auxiliar no balanço fluídico do pulmão e (3) distribuir produtos metabólicos para e do pulmão. A oxigenação das hemácias ocorre nos capilares que ficam ao redor dos alvéolos, onde o leito capilar pulmonar e os alvéolos se aproximam da parede alveolar, em configuração única, para a ótima troca gasosa (Fig. 22-5). A troca gasosa ocorre por meio dessa rede alveolar-capilar.

O volume sanguíneo total da circulação pulmonar é de cerca de 500 mL, o que está em torno de 10% do volume sanguíneo circulante. Aproximadamente 75 mL de sangue estão presentes na rede alveolar-capilar de adultos saudáveis a qualquer tempo. Durante o exercício, esse volume sanguíneo aumenta para 150 a 200 mL devido ao recrutamento de novos capilares, secundariamente a aumentos da pressão e do fluxo. Esse recrutamento de novos capilares é característica específica do pulmão, possibilitando a compensação e os ajustes ao estresse, como no caso do exercício. O sangue oxigenado deixa o alvéolo por uma rede de pequenas vênulas pulmonares (15 a 500 μm de diâmetro) e veias. Essas veias pequenas rapidamente coalescem para formar veias pulmonares mais calibrosas (> 500 μm de diâmetro), pelas quais o sangue oxigenado retorna ao átrio esquerdo do coração. Contrastando com as artérias, as arteríolas e os capilares que seguem de perto os padrões de ramificação das vias aéreas, as vênulas e veias cursam bem distantes das vias aéreas.

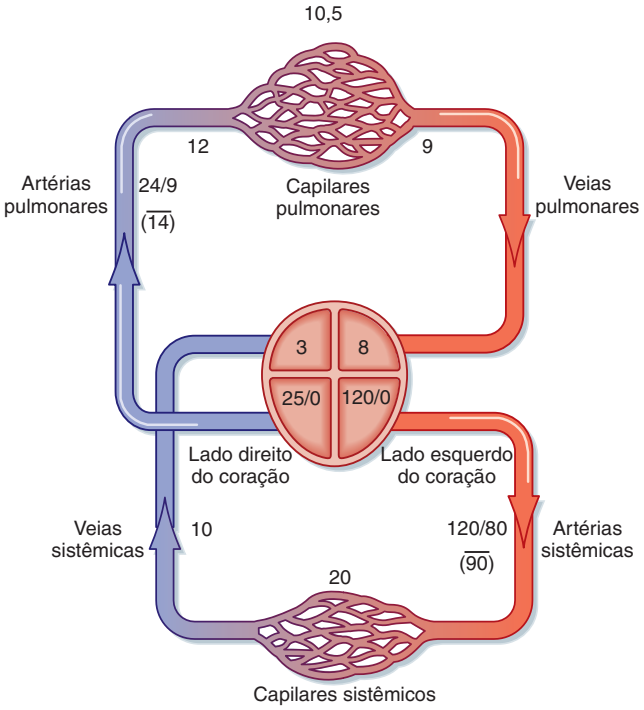
Características Estruturais das Circulações Pulmonar e Brônquica

Estrutura da Circulação Pulmonar

As artérias da circulação pulmonar têm paredes finas, com quantidade mínima de músculo liso. Elas são sete vezes mais complacentes do que os vasos sistêmicos, e são facilmente distensíveis. Esse grande estado complacente dos vasos arteriais pulmonares requer menor pressão para o sangue fluir pela circulação pulmonar do que ocorre com as mais musculares e não-complacentes paredes arteriais da circulação sistêmica. Os vasos da circulação pulmonar, sob circunstâncias normais, estão em estado dilatado e têm diâmetros maiores do que as artérias sistêmicas similares. Todos esses fatores contribuem para um sistema circulatório muito complacente, com baixa resistência, que auxilia no fluxo do sangue, pela circulação pulmonar, via ação relativamente fraca de bombeamento do ventrículo direito. Esse sistema de baixa resistência, com pouco trabalho, também explica o porquê do ventrículo direito ser menos muscular do que o esquerdo. O gradiente diferencial de pressão para a circulação pulmonar, originando-se



● **Figura 22-5.** Secção transversa da parede alveolar mostrando o caminho para a difusão de O_2 e CO_2. O lado fino da parede da barreira alveolar *(seta dupla curta)* consiste em células epiteliais tipo 1 (I), interstício (*) formado pela lâmina basal, fusão das células epiteliais e endoteliais, endotélio capilar (E), plasma no capilar alveolar (C) e, finalmente, pelo citoplasma das hemácias (R). O lado espesso da barreira de troca gasosa *(seta dupla longa)* apresenta acúmulo de elastina (EL), colágeno (COL) e matriz que, em conjunto, separam o epitélio alveolar do endotélio capilar alveolar. Durante o tempo em que as hemácias estão fluindo, a difusão de O_2 e CO_2 provavelmente ocorre através de ambos os lados da barreira ar-sangue. A, alvéolo; Nu, núcleo da célula endotelial capilar.



● **Figura 22-6.** Representação esquemática das pressões fásica e média nas circulações sistêmica e pulmonar em humano adulto normal, em repouso na posição de decúbito dorsal (supino). Os números estão em milímetros de mercúrio (mmHg) para facilitar a comparação. A pressão motriz no circuito sistêmico é $P_{ao} - P_{ra} = 90 - 3 = 87$ mmHg, enquanto a pressão motriz no circuito pulmonar é $P_{pa} - P_{1a} = 14 - 8 = 6$ mmHg. Os débitos cardíacos devem ser os mesmos em ambos os circuitos no estado estável por estarem em série. A resistência ao fluxo pelos pulmões é menos do que 10% do restante do corpo. Note que a pressão, nas câmaras cardíacas esquerdas, é maior do que a do lado direito do coração. Quaisquer aberturas congênitas entre os lados direito e esquerdo do coração favorecem o fluxo direito-esquerdo.

da artéria pulmonar para o átrio esquerdo, é somente de 6 mmHg (14 mmHg, na artéria pulmonar, menos 8 mmHg no átrio esquerdo) (Fig. 22-6). Esse gradiente diferencial de pressão é quase 15 vezes menor do que o gradiente diferencial de pressão de 87 mmHg presente na circulação sistêmica (90 mmHg, na aorta, menos 3 mmHg, no átrio direito).

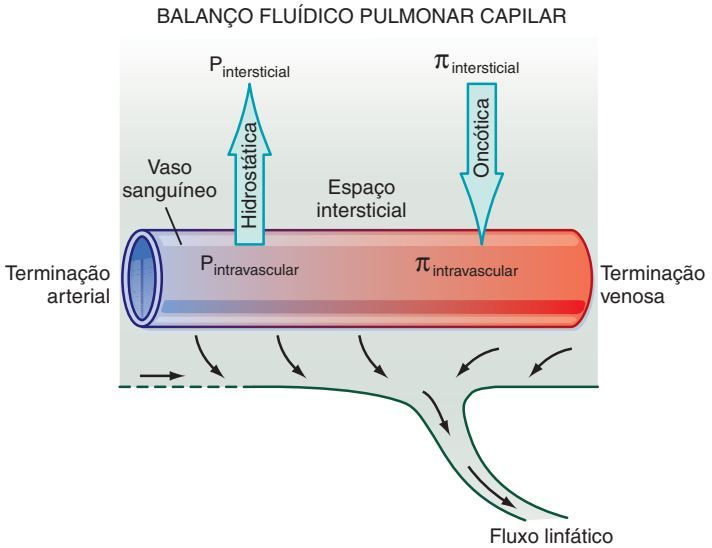
Estruturas dos Vasos Extra-alveolares e Alveolares e a Microcirculação Pulmonar

Embora não bem definidas anatomicamente, as veias da circulação pulmonar podem ser divididas em três categorias (extra-alveolares, alveolares e microcirculação) com base nas diferenças de suas propriedades fisiológicas. Os vasos extra-alveolares (artérias, arteríolas, veias e vênulas) são mais calibrosos do que seus correspondentes sistêmicos. Eles não são influenciados por alterações da pressão alveolar, mas são afetados por variações das pressões intrapleural e intersticial. Assim, o calibre dos vasos extra-alveolares é afetado pelo volume do pulmão e pela elastina pulmonar. Em maiores volumes pulmonares, a redução da pressão pleural aumenta o calibre dos vasos extra-alveolares, enquanto em menores volumes pulmonares o aumento da pressão pleural reduz o calibre do vaso. Em contraste, os capilares alveolares se situam próximo aos septos interalveolares e são muito sensíveis às variações da pressão alveolar, mas não às variações da pressão pleural ou intersticial. A ventilação com pressão positiva aumenta a pressão alveolar e comprime esses capilares, bloqueando o fluxo sanguíneo. Esse efeito é discutido adiante, neste capítulo. Finalmente, a microcirculação pulmonar refere-se aos pequenos vasos que participam da troca de líquidos e solutos na manutenção do balanço fluídico no pulmão.

Estrutura da Rede Alvéolo-Capilar

A ramificação sequencial das artérias pulmonares culmina em densa rede de capilares, semelhante a uma malha, ao redor dos alvéolos. Essa rede alvéolo-capilar é composta de finas células epiteliais do alvéolo, por células endoteliais dos vasos e sua matriz de suporte, com área de superfície alveolar de aproximadamente 70 m^2 (quase o tamanho de uma quadra de tênis). A

● **Figura 22-7.** Fatores que influenciam o balanço fluídico pulmonar. A equação de Starling sumariza o balanço das forças que favorecem o fluxo para o interior ou para o exterior dos vasos pulmonares. Normalmente existe fluxo efetivo de fluido para fora dos vasos e para o interstício, que é drenado do espaço intersticial pelo sistema linfático.



NA CLÍNICA

A equação de Starling é usada para calcular o movimento fluídico através dos capilares:

$$\text{Fluxo (fluxo em mL/min)} = K_{fc}[(P_{IV} - P_{is}) - \sigma_d(\pi_{IV} - \pi_{is})]$$

onde

K_{fc} = coeficiente de filtração capilar do número total de capilares perfundidos
P_{IV} = pressão hidrostática intravascular
P_{is} = pressão hidrostática intersticial
σ_d = coeficiente de reflexão (reflete a permeabilidade da membrana a proteínas)
π_{IV} = pressão coloidosmótica intravascular
π_{is} = pressão coloidosmótica intersticial

matriz estrutural e os tecidos que compõem essa rede alvéolo-capilar formam a única barreira entre o gás, nas vias aéreas, e o sangue, nos capilares. As células dessa barreira, com espessura de 1 a 2 μm, incluem as células epiteliais alveolares tipo I, as células endoteliais capilares e sua respectiva membrana basal, que ficam opostas. Circundada, principalmente, por ar, essa rede alvéolo-capilar cria o ambiente ideal para a troca gasosa. As hemácias passam pelos componentes capilares dessa rede em fila única em menos de 1 segundo, tempo suficiente para a troca gasosa de CO_2 e O_2.

Além das trocas gasosas, a rede alvéolo-capilar regula a quantidade de fluido do pulmão. Nos capilares, o balanço entre as pressões hidrostática e oncótica, através da parede, resulta em pequeno movimento de fluido para fora dos vasos e em direção ao espaço intersticial. Esse fluido é, então, removido do interstício do pulmão pelo sistema linfático e penetra a circulação pela veia cava, na área do hilo pulmonar. Em adultos normais, uma média de 30 mL de fluido por hora retorna à circulação por essa via.

A equação de Starling ilustra as forças que criam o fluxo efetivo de fluido para fora dos capilares pulmonares (Fig. 22-7). As células epiteliais alveolares tipo I e tipo II formam uma firme barreira que impede a entrada de fluido para o espaço aéreo. Essa barreira é muito importante, porque qualquer fluido no espaço aéreo interferirá na difusão gasosa. A rede alvéolo-capilar é, também, muito frágil e susceptível a vários agentes lesivos. As células tipo I são muito propensas à lesão, talvez por sua forma fina e alongada, com grande área de superfície. Nas doenças intersticiais pulmonares as células tipo I morrem, pondo a descoberto o epitélio alveolar com permeabilidade aumentada, o que permite o aumento do movimento de fluido para o interior dos espaços aéreos, resultando em troca gasosa prejudicada. A injúria das células tipo I pode também resultar na proliferação das células epiteliais tipo II, com forma cubóide, e sua diferenciação em células tipo I, o que restabelece a arquitetura e a permeabilidade normais do pulmão.

A Circulação Brônquica

A circulação brônquica é um sistema circulatório distinto do pulmão que leva sangue arterial sistêmico para a traquéia, as vias aéreas superiores, células secretoras de superfície, glândulas, nervos, superfície pleural visceral, linfonodos, artérias pulmonares e veias pulmonares. A circulação brônquica só perfunde o trato respiratório superior, não alcançando os bronquíolos terminais, bronquíolos respiratórios ou os alvéolos. O sangue venoso dos capilares da circulação brônquica flui para o coração por veias verdadeiramente brônquicas ou por veias broncopulmonares. As veias verdadeiramente brônquicas estão presentes na região do hilo pulmonar, e o sangue flui para o interior das veias ázigos, hemiázigos ou intercostais antes de penetrar o átrio direito. As veias broncopulmonares são formadas por meio de uma rede de afluentes a partir dos vasos circulatórios brônquicos e pulmonares que se anastomosam e formam vasos com mistura de sangue de ambos os sistemas circulatórios. O sangue desses vasos anastomosados retorna para o átrio esquerdo pelas veias pulmonares. Aproximadamente dois terços do total da circulação brônquica retornam ao coração pelas veias pulmonares e por essa via anastomótica. A circulação brônquica recebe apenas cerca de 1% do total do débito cardíaco, quando comparada com os quase 100% da circulação pulmonar.

RESISTÊNCIA VASCULAR PULMONAR

O fluxo sanguíneo, nas circulações pulmonares, é pulsátil e influenciado pela resistência vascular pulmonar (RVP), pela gravidade, pela pressão alveolar e pelo gradiente de pressão artério-venoso. A RVP é a variação da pressão desde a artéria pulmonar (P_{AP}) até o átrio esquerdo (P_{AE}), dividida pelo fluxo (Q_T), que é o débito cardíaco.

● Equação 22-18

$$RVP = \frac{P_{AP} - P_{AE}}{Q_T}$$

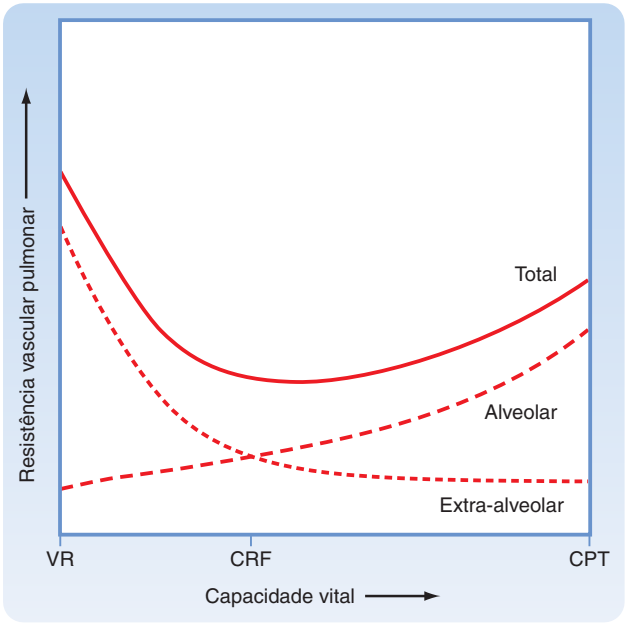
Sob circunstâncias normais:

● Equação 22-19

$$RVP = \frac{14\,mmHg - 8\,mmHg}{6\,L/min} = 1{,}0\,mmHg/L/min$$

Essa resistência é aproximadamente 10 vezes menor do que a da circulação sistêmica. A circulação pulmonar apresenta duas características singulares, notadas previamente, que permitem fluxo sanguíneo aumentado sob demanda sem aumento da pressão. Primeiro, com o aumento da demanda, tal como durante esforço ou exercício, os vasos pulmonares que estão normalmente fechados são recrutados. Segundo, os vasos sanguíneos na circulação pulmonar são muito distensíveis e aumentam seus diâmetros com apenas pequeno aumento da pressão arterial pulmonar.

O volume pulmonar afeta a RVP por sua influência nos capilares alveolares (Fig. 22-8). Ao fim da inspiração, os alvéolos cheios de ar comprimem os capilares alveolares e aumentam a RVP. Em contraste com os leitos capilares da circulação sistêmica, os leitos capilares pulmonares respondem por aproximadamente 40% da



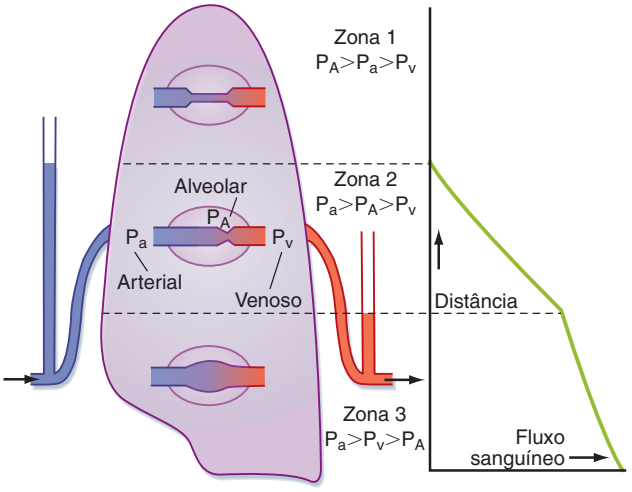
● **Figura 22-8.** Representação esquemática dos efeitos das alterações da capacidade vital sobre a resistência vascular pulmonar e das contribuições para o total dado pelos vasos alveolares e extra-alveolares. Durante a insuflação desde o volume residual (VR) até a capacidade pulmonar total (CPT) a resistência ao fluxo sanguíneo pelos vasos alveolares aumenta, enquanto a resistência dos vasos extra-alveolares diminui. Assim, variações da resistência vascular pulmonar total formam curva em formato de U, durante o insuflar do pulmão, com o nadir na CRF.

RVP. Os maiores vasos extra-alveolares aumentam seu diâmetro, ao final da inspiração, devido à tração radial e à retração elástica, e sua RVP é menor nos maiores volumes pulmonares. Durante a expiração os alvéolos desinsuflados apresentam menor resistência aos capilares alveolares e sua RVP está diminuída, enquanto a maior pressão pleural durante a expiração aumenta a RVP dos vasos extra-alveolares. Como resultado desses efeitos opostos do volume pulmonar na RVP, a RVP total no pulmão é a menor na CRF.

DISTRIBUIÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO PULMONAR

Pelo fato de a circulação pulmonar ser um sistema de baixa pressão/baixa resistência ela é influenciada de modo mais acentuado pela gravidade do que a circulação sistêmica. O efeito gravitacional contribui para a distribuição desigual do fluxo sanguíneo no pulmão. Em sujeitos em posição ortostática e em repouso o fluxo sanguíneo aumenta do ápice para a base do pulmão, onde tem o maior valor. Similarmente, em indivíduo em decúbito dorsal (supino) o fluxo sanguíneo é menor nas regiões mais elevadas (anterior) e maior nas regiões mais baixas (posterior). Sob condições de estresse*, tal como no exercício, a diferença do fluxo

* Nota da tradutor: O termo utilizado no original em inglês — *stress* — pode também significar esforço, veemência, grande energia e vigor, e não apenas o sentido médico de dano e prejuízo da homeostase. Isso justificaria o uso desse termo antes de exercício físico, que se sabe contribuir para a melhora da homeostase, desde que executado em condições adequadas.



● **Figura 22-9.** Modelo para explicar a distribuição desigual do fluxo sanguíneo no pulmão baseado nas pressões que afetam os capilares. (De West, JB et al: J. Appl Physiol 19:713, 1964.)

sanguíneo entre o ápice e a base do pulmão, em indivíduos em posição ortostática, fica menor principalmente devido ao aumento da pressão arterial.

Ao sair da artéria pulmonar o sangue deve ir, contra a gravidade, para o ápice do pulmão nos sujeitos em posição ortostática. A cada 1 cm de aumento da altura acima do coração existe diminuição correspondente a 0,74 mmHg da pressão hidrostática. Assim, a pressão em um segmento de artéria pulmonar que fica a 10 cm acima do coração será 7,4 mmHg menor do que a pressão de um segmento no mesmo nível do coração. De modo inverso, um segmento de artéria pulmonar 5 cm abaixo do coração terá um aumento de 3,7 mmHg na pressão arterial pulmonar. O efeito da gravidade sobre o fluxo sanguíneo afeta igualmente as artérias e veias, e resulta em grandes variações da pressão arterial e venosa do ápice à base dos pulmões. Essas variações influenciarão o fluxo e as relações ventilação-perfusão.

Além dos gradientes de pressão arterial pulmonar (P_a) e de pressão venosa pulmonar (P_v), as diferenças da pressão alveolar pulmonar (P_A) também influenciam o fluxo sanguíneo pelo pulmão. Classicamente, o pulmão tem sido dividido em três zonas funcionais (Fig. 22-9). A zona 1 representa o ápice do pulmão, onde a P_a é tão baixa que pode ser excedida por P_A. Os capilares colapsam devido à grande P_A externa, e o fluxo sanguíneo cessa. Sob condições normais essa zona não existe; no entanto, esse estado pode ser atingido durante a ventilação mecânica com pressão positiva ou se a P_a se reduzir suficientemente (como pode ocorrer durante a redução acentuada do volume sanguíneo). Na zona 2, ou terço médio do pulmão, P_a é maior que P_A, que é também maior que P_v. Como P_A é maior que P_v, a maior P_A externa colapsa parcialmente os capilares e causa efeito de "represamento". Esse fenômeno é geralmente referido como efeito "cachoeira". Na zona 3 a P_a é maior que a P_v, que é maior que a P_A, e o sangue flui nessa área de acordo com os gradientes de pressão. Assim, o fluxo sanguíneo pulmonar é maior na base do pulmão porque a pressão transmural aumentada distende os vasos e reduz a resistência.

REGULAÇÃO ATIVA DO FLUXO SANGUÍNEO

O fluxo sanguíneo pelo pulmão é regulado em grande parte pelos mecanismos passivos já descritos. Existem, no entanto, mecanismos ativos que regulam o fluxo sanguíneo. Embora o músculo liso ao redor dos vasos pulmonares seja mais fino do que aquele ao redor dos vasos sistêmicos ele é suficiente para afetar o calibre dos vasos e, consequentemente, a RVP. Os níveis de O_2 têm impacto importante sobre o fluxo sanguíneo. **Vasoconstrição hipóxica** ocorre nos pequenos vasos arteriais, em resposta à diminuição da P_{O_2} alveolar. Essa resposta é local e pode ser protetora, por desviar o fluxo sanguíneo de áreas hipóxicas para áreas bem perfundidas, no esforço para aumentar a troca gasosa. Isoladamente, a hipóxia local não altera a RVP; aproximadamente 20% dos vasos necessitam estar hipóxicos antes que a variação da RVP possa ser medida. Baixos níveis inspirados de O_2, como os que resultam da exposição a grandes altitudes, terão efeito maior sobre a RVP porque todos os vasos serão afetados. Altos níveis de O_2 inspirado podem dilatar os vasos pulmonares e reduzir a RVP. Outros fatores e alguns hormônios (Tabela 22-2) podem influenciar os calibres dos vasos, mas seus efeitos são em geral locais, de curta duração e importantes apenas em condições patológicas.

RELAÇÃO VENTILAÇÃO-PERFUSÃO

Tanto a ventilação ($\dot{V}$) como a perfusão ($\dot{Q}$) pulmonares são elementos essenciais da função pulmonar normal, mas são insuficientes para assegurar a troca gasosa normal. A proporção ventilação-perfusão (também referida como proporção $\dot{V}/\dot{Q}$) é definida como a proporção entre a ventilação e o fluxo sanguíneo. Essa proporção pode ser definida para um só alvéolo, para um grupo de alvéolos e para o pulmão como um todo. Para um só alvéolo, a proporção é definida como ventilação alveolar ($\dot{V}_A$) dividida pelo fluxo capilar. Para o pulmão, a proporção é definida como a ventilação alveolar total dividida pelo débito cardíaco. Em indivíduos normais a ventilação alveolar é de cerca de 4,0 L/min, enquanto o fluxo sanguíneo pulmonar fica em torno de 5,0 L/min. Consequentemente, no pulmão normal, como um todo, a proporção ventilação-perfusão é de cerca de 0,8, mas a faixa de variação da proporção $\dot{V}/\dot{Q}$ varia de modo acentuado em diferentes regiões do pulmão. Quando a ventilação excede a perfusão a proporção ventilação-perfusão é maior que 1 ($\dot{V}/\dot{Q} > 1$), e quando a perfusão excede a ventilação a proporção ventilação-perfusão é menor que 1 ($\dot{V}/\dot{Q} < 1$). O mau balanceamento do fluxo sanguíneo e da ventilação pulmonares resulta em comprometimento deficitário do transporte de O_2 e CO_2. Em indivíduos com doença cardiopulmonar esse balanceamento errôneo entre o fluxo sanguíneo e a ventilação alveolar é a causa mais frequente de **hipoxemia** (redução da P_{O_2} sanguínea).

Uma proporção ventilação-perfusão normal não significa que a ventilação e a perfusão da unidade pulmonar em questão estejam normais; significa, simplesmente, que a relação entre elas é normal. Por exemplo, na pneumonia lobar a ventilação do lobo afetado é reduzida. Se a perfusão dessa área permanecer inalterada, a perfusão deveria exceder a ventilação; isto é, a relação ventilação-perfusão deveria ser menor que 1 ($\dot{V}/\dot{Q} < 1$). No entanto, a redução da ventilação, nessa área, produz vasoconstrição hipóxica no leito dos capilares pulmonares que suprem esse lobo. Isso resulta em redução da perfusão da área afetada e proporção ventilação-perfusão mais "normal". Todavia, nem a ventilação, nem a perfusão para essa área são normais (ambas estão reduzidas), mas a relação entre as duas se aproxima da faixa normal.

Tabela 22-2. Fatores e Hormônios que Regulam o Fluxo Sanguíneo Pulmonar

Vasoconstritores Pulmonares
Baixo P_{AO_2}
Tromboxano A_2
Catecolaminas α-adrenérgicas
Angiotensina
Leucotrienos
Neuropeptídeos
Serotonina
Endotelina
Histamina
Prostaglandinas
Elevado CO_2
Vasodilatadores Pulmonares
Elevado P_{AO_2}
Prostaciclina
Óxido nítrico
Acetilcolina
Bradicinina
Dopamina
Catecolaminas β-adrenérgicas

Diferenças Regionais na Proporção Ventilação-Perfusão

A proporção ventilação-perfusão varia em diferentes locais do pulmão. Em um sujeito na posição ortostática a ventilação aumenta mais lentamente do que o fluxo sanguíneo do ápice do pulmão para a base. Consequentemente, a proporção $\dot{V}/\dot{Q}$, no ápice do pulmão, é muito maior do que 1, enquanto $\dot{V}/\dot{Q}$ na base é muito menor do que 1. A relação entre a ventilação e a perfusão do ápice e da base dos pulmões é mostrada na Figura 22-10.

Diferença da P_{O_2} Alvéolo-Arterial

O CO_2 alveolar e o arterial são iguais. O mesmo não é verdade para o O_2 alveolar e o arterial. Mesmo em indivíduos normais o O_2 alveolar é ligeiramente maior do que o O_2 arterial. A diferença entre o O_2 alveolar (P_{AO_2}) e o O_2 arterial (Pa_{O_2}) é chamada de diferença de P_{O_2} alveolar-arterial (AaD_{O_2}). O aumento da AaD_{O_2} é indicador de troca anormal de O_2. Essa pequena diferença não é causada por troca gasosa "imperfeita", mas pelo pequeno número de veias que passa ao largo do pulmão, se esvaziando diretamente na circulação arterial. Os vasos de Thebesius do miocárdio ventricular esquerdo drenam direto para o interior do ventrículo esquerdo (em vez de no seio coronário no átrio direito), e algumas veias brônquicas e mediastinais drenam para o interior das veias pulmonares. Isso resulta em mistura venosa e na redução da P_{O_2} arterial (esse é um exemplo

NA CLÍNICA

Paciente com pneumonia está recebendo 30% de oxigênio suplementar por máscara facial. O pH dos gases no sangue arterial é 7,40, a $PaCo_2$ é 44 mm Hg e a PaO_2 é de 70 mm Hg. De quanto é a $AaDO_2$ desse paciente? (Leve em conta que o paciente está no nível do mar e que seu quociente respiratório é 0,8) Usando a equação do ar alveolar:

$$PAO_2 = FiO_2 (P_b - PH_2O) - PAO_2/R,$$

$$P_{aO2} = 0,3 (760 - 47) - 40/0,8$$

$$= 164 \text{ mm Hg}$$

$$AaDO_2 = PAO_2 - PaO_2 = 164 - 70$$

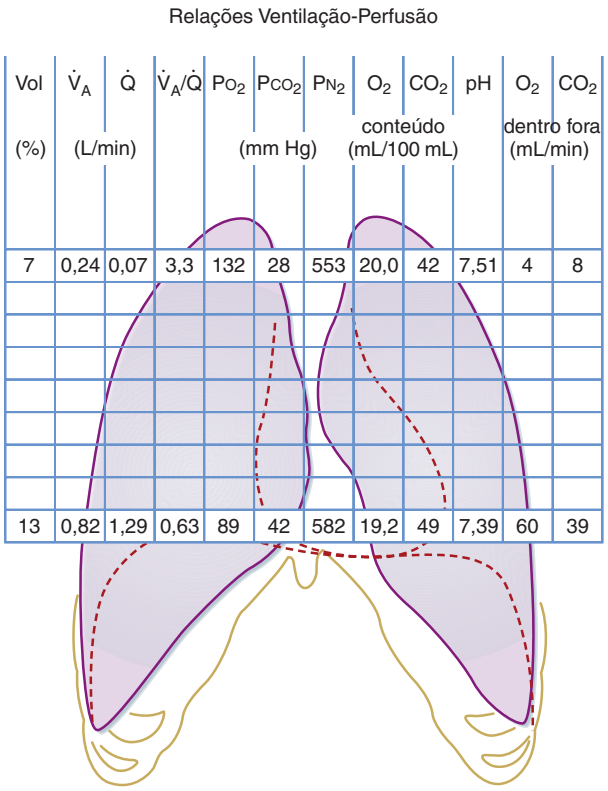
$$= 94 \text{ mm Hg.}$$

Essa $AaDo_2$ sugere que o paciente tenha doença pulmonar (Neste caso, pneumonia)

de um desvio, ou *shunt* anatômico; ver a seguir). Aproximadamente 2% a 3% do débito cardíaco são **desviados** desse modo.

Clinicamente, a eficácia da troca gasosa é determinada pela medida do O_2 e do CO_2 no sangue arterial. A Po_2 alveolar é calculada a partir da equação do ar alveolar. A diferença, então, entre o Po_2 alveolar e a Po_2 arterial medida é a $AaDo_2$. Em indivíduos normais, respirando ar atmosférico, a $AaDo_2$ é menor que 15 mmHg. Esse valor médio aumenta aproximadamente 3 mmHg por década de vida. Por essa razão, a $AaDo_2$ menor que 25 mmHg é considerada o limite superior do valor normal.

Anormalidades na Po_2 arterial podem ocorrer em presença ou ausência de $AaDo_2$ anormal. Consequentemente, a relação entre Pao_2 e $AaDo_2$ é útil na determinação da causa da Pao_2 anormal e na predição da resposta à terapia (especialmente a administração de O_2 suplementar). Causas da redução da Po_2 arterial (hipoxemia arterial) e seu efeito sobre a $AaDo_2$ são mostrados na Tabela 22-3. Cada uma dessas causas é discutida, em mais detalhes, a seguir.



● **Figura 22-10.** Diferenças regionais na troca gasosa no pulmão normal. Por clareza, somente os valores apicais e basais são mostrados.

ANORMALIDADES GASOSAS DO SANGUE ARTERIAL

Hipoxemia arterial é definida como Po_2 arterial menor do que 80 mmHg em adulto respirando ar atmosférico, ao nível do mar. Ocorre **hipóxia** quando não existe O_2 suficiente para desempenhar funções metabólicas normais; a hipóxia ocorre geralmente quando a Po_2 é menor que 60 mmHg. **Hipercapnia** é definida como aumento da Pco_2 arterial acima da faixa normal (40 ± 2 mmHg), e **hipocapnia** é a Pco_2 arterial anormalmente baixa (geralmente, menor que 35 mmHg).

VENTILAÇÃO-PERFUSÃO EM ALVÉOLO ÚNICO

Desvio Anatômico

Um modo útil de examinar a relação entre a ventilação e a perfusão é o modelo unitário de dois pulmões (Fig. 22-11). Dois alvéolos são ventilados, cada um dos quais é suprido por sangue do coração. Quando a ventilação é uniforme, metade do gás inspirado vai para cada alvéolo e metade do débito cardíaco vai, também, para cada alvéolo. Nessa unidade normal a proporção ventilação-perfusão em cada alvéolo é a mesma, e é igual a 1. Os alvéolos são perfundidos por sangue venoso misto, que é desoxigenado e contém Pco_2 arterial aumentada. O O_2 alveolar é maior do que o O_2 do sangue venoso misto, e isso cria o gradiente para o movimento de O_2 para o sangue. Em contraste, o CO_2 do sangue venoso misto é maior do que o alveolar, e isso cria o gradiente para o movimento do CO_2 para o alvéolo.

● **Tabela 22-3. Causas de Hipoxemia**

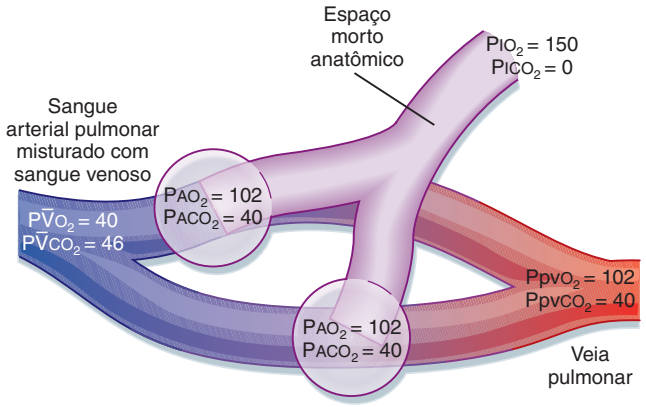
Causa	Po_2 Arterial	$AaDo_2$	Po_2 Arterial em Resposta a 100% de O_2
Shunt anatômico	Reduzido	Aumentado	Nenhuma mudança significativa
FIo_2 diminuído	Reduzido	Normal	Aumentado
Shunt fisiológico	Reduzido	Aumentado	Reduzido
Baixa razão ventilação-perfusão	Reduzido	Aumentado	Aumentado
Anormalidade de difusão	Reduzido	Aumentado	Aumentado
Hipoventilação	Reduzido	Normal	Aumentado

Note que nesse modelo ideal os valores do O_2 alvéolo-arterial não diferem.

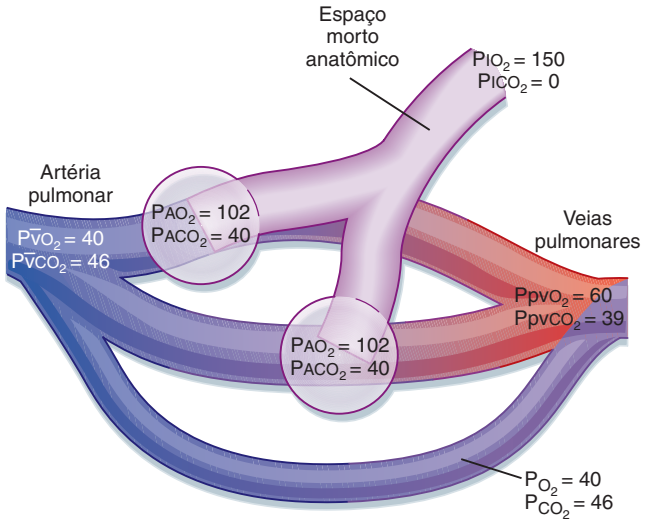
Ocorre desvio anatômico quando o sangue venoso passa ao largo da unidade de troca gasosa e vai diretamente se misturar com o sangue arterial (Fig. 22-12). A ventilação alveolar, a distribuição e a composição do gás alveolar são normais, mas a distribuição do débito cardíaco está alterada. Parte do débito cardíaco segue pelo leito dos capilares pulmonares que suprem as unidades de troca gasosa e vai, de modo direto, para o sangue arterial. O sangue que não banha unidade de troca gasosa é "desviado", e como o sangue é desoxigenado o modelo é chamado de **desvio direito-esquerdo.** A maioria dos desvios anatômicos ocorre no coração, quando o sangue desoxigenado do átrio ou do ventrículo direito atravessa o septo e se mistura com o sangue do átrio ou do ventrículo esquerdo. O efeito desse desvio (ou derivação) direito-esquerdo é o de misturar sangue desoxigenado com sangue oxigenado, produzindo níveis variados de hipoxemia arterial.

Característica importante do desvio anatômico é a resposta amortecida à administração de O_2 100% ao indivíduo para respirar. O sangue, que passa pelo desvio das unidades de troca gasosa, nunca é exposto ao O_2 enriquecido e, então, ele continua desoxigenado. A P_{O_2} do sangue que não está sendo desviado aumenta e se mistura com o sangue desoxigenado. Assim, o grau de hipoxemia da resposta ao O_2 100% varia com a quantidade (volume) do sangue desviado. Normalmente, a hemoglobina no sangue que perfunde os alvéolos ventilados está quase completamente saturada. Logo, a maior parte do O_2 adicionado fica na forma dissolvida (Capítulo 24).

A P_{CO_2} arterial em desvio anatômico não está, em geral, aumentada, mesmo que o sangue desviado tenha nível elevado de CO_2. A razão para isso é que os quimiorreceptores centrais respondem a qualquer elevação no CO_2 por aumento da ventilação e reduzem a P_{CO_2} arterial até a faixa normal. Se a hipoxemia é severa, o impulso respiratório aumentado secundário à hipoxemia aumenta a ventilação e pode reduzir a P_{CO_2} arterial abaixo da faixa normal.



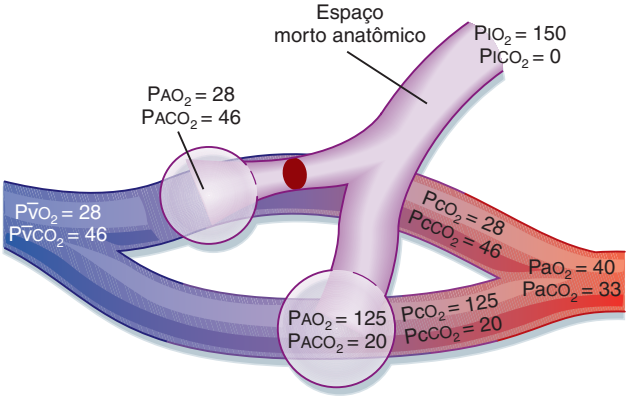
● **Figura 22-11.** Modelo simplificado do pulmão mostrando duas unidades paralelas pulmonares normais. Ambas as unidades recebem quantidades iguais de ar fresco e de fluxo sanguíneo para seu tamanho. O sangue e as pressões parciais do gás alveolar, P, são valores normais de uma pessoa em repouso.



● **Figura 22-12.** Desvio (derivação) direito-esquerdo. A ventilação alveolar é normal, mas parte do débito cardíaco desvia do pulmão e se mistura com sangue oxigenado. A P_{aO_2} variará dependendo do tamanho do desvio.

Desvio Fisiológico

O desvio fisiológico (também conhecido como mistura venosa) pode se desenvolver quando a ventilação das unidades do pulmão está ausente, em presença de perfusão contínua (Fig. 22-13). No modelo de duas unidades pulmonares toda a ventilação, agora, é direcionada a uma unidade pulmonar, enquanto a perfusão é igualitariamente distribuída entre ambas as unidades pulmonares. A unidade pulmonar sem ventilação, mas com perfusão, tem proporção $\dot{V}/\dot{Q}$ com valor zero. O sangue que perfunde essa unidade é misturado com sangue venoso; como não existe ventilação, nenhum gás é trocado na unidade, e o sangue, deixando esta unidade, continua a ser misturado com sangue venoso. O efeito do desvio fisiológico sobre a oxigenação é similar ao efeito do desvio anatômico; isto é, o sangue desoxigenado desvia da unidade trocadora de gás e se mistura com o sangue arterial. Clinicamente, a **atelectasia** (que é a obstrução da ventilação da unidade de troca gasosa com a subse-

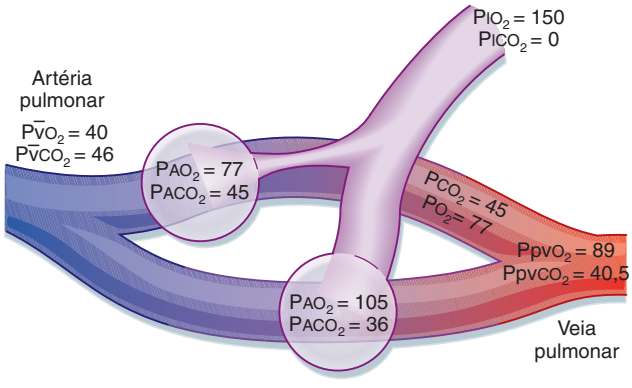


● **Figura 22-13.** Esquema de um *shunt* fisiológico (mistura venosa). Note a redução acentuada na P_{O_2} em comparação com a P_{CO_2}. O AaD_{O_2} é 85 mmHg.

quente perda de volume) é exemplo de região pulmonar com $\dot{V}/\dot{Q}$ valor zero. As causas da atelectasia incluem obstrução por muco, edema das vias aéreas, corpos estranhos e tumores nas vias aéreas.

VENTILAÇÃO-PERFUSÃO ANORMAL: BAIXA $\dot{V}/\dot{Q}$

A má combinação entre a ventilação e a perfusão é a causa mais frequente de hipoxemia arterial em pacientes com doenças respiratórias. No exemplo mais comum, a composição de sangue arterial misturado com sangue venoso, fluxo sanguíneo total (débito cardíaco) e a distribuição do fluxo sanguíneo é normal. No entanto, quando a ventilação alveolar é distribuída de forma desigual entre as duas unidades de troca gasosa (Fig. 22-14) e o fluxo sanguíneo é igualitariamente distribuído, a unidade com ventilação reduzida tem proporção $\dot{V}/\dot{Q}$ com valor menor que 1, enquanto a unidade com ventilação aumentada tem $\dot{V}/\dot{Q}$ maior que 1. Isso faz com que a composição gasosa alveolar e dos capilares terminais varie. O conteúdo de O_2 e CO_2 arterial será anormal no sangue que se originou da unidade com ventilação reduzida ($\dot{V}/\dot{Q} <<< 1$). A unidade com ventilação aumentada ($\dot{V}/\dot{Q} > 1$) terá menor P_{CO_2} e maior P_{O_2} porque ela foi hiperventilada. As P_{O_2} e P_{CO_2} arteriais reais variarão, dependendo da contribuição relativa de cada uma dessas unidades ao sangue arterial. O gradiente de O_2 alvéolo-arterial (AaD_{O_2}) ficará aumentado devido ao fato de a relativa hiperventilação de uma unidade não compensar completamente (tanto por adicionar O_2 extra ou por remover CO_2 extra) a hipoventilação da outra unidade. A falha da compensação é maior para o O_2 do que para o CO_2 devido ao achatamento da parte superior da curva de dissociação da oxihemoglobina, em oposição à inclinação da curva de dissociação do CO_2 (Capítulo 23). Em outras palavras, o aumento da ventilação alveolar aumentará a P_{O_2} alveolar, mas acrescentará pouco O_2 extra ao conteúdo do sangue, porque a hemoglobina está próxima de 100% de saturação nas áreas hiperventiladas. Esse não é o caso do CO_2, em que a inclinação íngreme da curva do CO_2 resulta na remoção de mais CO_2 quando a ventilação aumenta. Assim,



● **Figura 22-14.** Efeitos do descompasso na ventilação-perfusão na troca gasosa. A redução na ventilação para uma unidade pulmonar poderia ser devida à obstrução por muco, edema das vias aéreas, broncoespasmo, corpo estranho ou tumor.

como o CO_2 se move por difusão enquanto o gradiente de CO_2 for mantido, ocorrerá difusão de CO_2.

HIPOVENTILAÇÃO ALVEOLAR

O O_2 alveolar é determinado pelo balanço entre a intensidade da captação de O_2 e a intensidade do reabastecimento de O_2 pela ventilação. A captação do O_2 depende do fluxo sanguíneo pelo pulmão e da demanda metabólica dos tecidos. Se a ventilação diminui a P_{O_2} alveolar diminuirá e, subsequentemente, a P_{O_2} arterial irá diminuir. Além disso, a ventilação alveolar e o CO_2 alveolar estão diretamente relacionados. Quando a ventilação cai à metade o conteúdo de CO_2 alveolar e também o conteúdo de CO_2 arterial dobram (Equação 22-8). A ventilação insuficiente para manter os níveis normais de CO_2 é chamada de **hipoventilação.** A hipoventilação sempre reduz a Pa_{O_2} e aumenta a Pa_{CO_2}.

Um dos marcadores da hipoventilação é o AaD_{O_2} normal. A hipoventilação reduz o O_2 alveolar, o que consequentemente resulta em redução do O_2 arterial. Como a troca gasosa está normal, a diferença entre o O_2 alveolar e o arterial permanece normal. A hipoventilação é vista em indivíduos com doenças associadas à fraqueza muscular e em associação a fármacos que reduzem a pulsão respiratória. Na presença de hipoventilação, no entanto, áreas de atelectasia se desenvolvem rapidamente; a atelectasia cria regiões com proporção $\dot{V}/\dot{Q}$ zero, e o AaD_{O_2} então aumenta.

ANORMALIDADES DA DIFUSÃO

Anormalidades da difusão de O_2, através da barreira alvéolo-capilar, poderiam potencialmente resultar em hipóxia arterial. O equilíbrio entre o O_2 e o CO_2 alveolar e capilar ocorre rapidamente e numa fração do tempo que leva para as hemácias transitarem pela rede capilar do pulmão. Por essa razão, o equilíbrio de difusão quase sempre ocorre nos sujeitos normais, mesmo durante o exercício, quando o tempo de trânsito das hemácias pelo pulmão é significativamente reduzido. A diferença de O_2 alvéolo-arterial atribuída à difusão incompleta **(desequilíbrio de difusão)** tem sido observada em indivíduos normais apenas durante o exercício em grandes altitudes (≥ 3.000 m). Mesmo em indivíduos com capacidade de difusão anormal o desequilíbrio de difusão no repouso não é usual, mas é possível durante o exercício em grande altitude. **O bloqueio do capilar alveolar,** ou o espessamento da barreira ar-sangue, é causa incomum de hipoxemia. Mesmo com a parede alveolar espessada o tempo é suficiente para a difusão gasosa, a não ser que as hemácias tenham seu tempo de trânsito reduzido.

MECANISMOS DA HIPERCAPNIA

Dois mecanismos principais respondem pelo desenvolvimento da **hipercapnia** (P_{CO_2} elevada): hipoventilação e ventilação desperdiçada. Como notado previamente, a ventilação alveolar e o CO_2 alveolar são inversamente relacionados. Quando a ventilação cai à metade o CO_2 alveolar e o CO_2 arterial duplicam. A hipoventilação sempre diminui a Pa_{O_2} e aumenta a Pa_{CO_2} e, por meio disso, resulta em hipoxemia que responde à fonte enriquecida de O_2. Ocorre a ventilação desperdiçada ou do espaço

morto quando o fluxo do sangue pulmonar está interrompido em presença de ventilação normal. Isso ocorre geralmente devido a um êmbolo pulmonar que impede o fluxo sanguíneo. O êmbolo interrompe o fluxo sanguíneo para as áreas pulmonares com ventilação normal ($\dot{V}/\dot{Q} = \infty$). Nessa situação, a ventilação é desperdiçada porque falha em oxigenar qualquer sangue venoso misto. A ventilação das regiões perfundidas do pulmão é menor do que a ideal (*i. e.*, existe "hipoventilação" relativa para essa área, porque ela, agora, recebe todo o fluxo sanguíneo pulmonar com ventilação "normal"). Se não ocorresse a compensação, a $Paco_2$ aumentaria e a Pao_2 diminuiria. A compensação após um êmbolo pulmonar, no entanto, tem início quase imediatamente; ocorre broncoconstrição local e a distribuição da ventilação se desloca para as áreas sendo perfundidas. Como resultado, as variações no conteúdo de CO_2 e de O_2 arteriais são minimizadas.

EFEITO DE 100% DE OXIGÊNIO SOBRE AS ANORMALIDADES GASOSAS DO SANGUE ARTERIAL

Um dos modos pelos quais um desvio direito-esquerdo pode ser distinguido de outras causas de hipoxemia é ao se executar a respiração única com 100% de O_2 por meio de uma máscara facial que impede o retorno do ar expirado (*non-rebreathing facemask*) por aproximadamente 15 minutos. Quando o sujeito respira 100% de O_2 todo o N_2 no alvéolo é substituído por O_2. Assim, o O_2 alveolar, pela equação do ar alveolar, é

● **Equação 22-20**

$$\begin{aligned} Pao_2 &= 1{,}0\ (P_b - P_{H_2O}) - Paco_2/0{,}8 \\ &= 1{,}0\ (760 - 47) - 40/0{,}8 \\ &= 663\ mmHg \end{aligned}$$

No pulmão normal o conteúdo alveolar de O_2 aumenta rapidamente, e ele forma o gradiente para o transporte de O_2 para o interior do capilar sanguíneo. Isso está associado a aumento acentuado do conteúdo arterial de O_2 (Tabela 22-3). Similarmente, após o período de 15 minutos de respiração enriquecida por O_2 mesmo áreas com muito baixa proporção $\dot{V}/\dot{Q}$ desenvolverão pressão elevada de O_2 alveolar enquanto o N_2 é substituído por O_2. Na presença de perfusão normal dessas áreas existe gradiente para a troca gasosa, e o sangue dos capilares terminais está muito enriquecido por O_2. Em contraste, na presença de desvio direito-esquerdo a oxigenação não é corrigida porque o sangue venoso continua a fluir pela derivação e se misturar com o sangue que foi perfundido nas unidades normais. O sangue pouco oxigenado dos desvios reduz o conteúdo do O_2 arterial e mantém o $AaDo_2$. Uma diferença elevada de O_2 alvéolo-arterial, durante estudo apropriadamente conduzido com 100% de O_2, significa a presença de desvio direito-esquerdo; a amplitude da diferença pode ser usada para quantificar a proporção do débito cardíaco que foi desviado.

EFEITO DAS VARIAÇÕES DO DÉBITO CARDÍACO

A variação do débito cardíaco é o único fator não-respiratório que afeta a troca gasosa. Reduzir o débito cardíaco diminui o conteúdo de O_2 e aumenta o de CO_2 do sangue venoso misto. Aumentar o débito cardíaco exerce o efeito oposto. Essa variação do conteúdo de O_2 e de CO_2 terá pouco efeito nos níveis arteriais de O_2 e CO_2 em indivíduos com pulmões normais, a não ser que o débito cardíaco seja extremamente baixo. Em presença de doença pulmonar secundária ao balanço errôneo na ventilação-perfusão ou em presença de desvio anatômico a composição do sangue venoso misto terá efeito significativo nos níveis arteriais de O_2 e de CO_2. Para qualquer nível de anormalidade da $\dot{V}/\dot{Q}$ a redução no débito cardíaco associada à Pao_2 sempre crescente e anormal.

DIFERENÇAS REGIONAIS

Já discutimos as diferenças regionais na ventilação e na perfusão e na relação entre ventilação e perfusão. Também já discutimos os efeitos de várias anormalidades fisiológicas (p. ex., desvio, má combinação $\dot{V}/\dot{Q}$ e hipoventilação) sobre os níveis arteriais de O_2 e CO_2. Antes de deixar esse tópico, no entanto, deve-se notar que pelo fato de a proporção $\dot{V}/\dot{Q}$ variar em diferentes regiões do pulmão o sangue vindo dos capilares terminais dessas regiões terá diferentes níveis de O_2 e CO_2. Essas diferenças são mostradas na Figura 22-10 e demonstram a complexidade do pulmão. Primeiro, lembre que o volume do pulmão, no ápice, é menor do que o volume na base. Como descrito antes, a ventilação e a perfusão são menores no ápice do que na base, mas as diferenças na perfusão são maiores do que na ventilação. Assim, a proporção $\dot{V}/\dot{Q}$ é alta no ápice e baixa na base. Essa diferença na proporção ventilação-perfusão está associada à diferença no conteúdo alveolar de O_2 e CO_2 entre o ápice e a base. No ápice o conteúdo alveolar de O_2 é maior e o de CO_2 é menor do que na base. Isso resulta em diferenças dos conteúdos desses gases nos capilares terminais. A Po_2, nos capilares terminais é baixa e, consequentemente, o conteúdo de O_2 é menor nos capilares sanguíneos terminais na base do pulmão do que no ápice. Ainda mais, existe variação significativa do pH sanguíneo nos capilares terminais nessas regiões devido à variação da quantidade de CO_2. Durante o exercício o sangue que flui para o ápice aumenta e seu fluxo fica mais uniforme no pulmão; como resultado, a diferença da quantidade de gases, no ápice e na base do pulmão, diminui com o exercício.

■ CONCEITOS-CHAVE

1. A soma das pressões parciais de um gás é igual à pressão total. A pressão parcial de um gás ($P_{gás}$) é igual à fração do gás na mistura gasosa ($F_{gás}$) vezes a pressão total (P_{tot}). As vias de condução aérea não participam da troca gasosa. Por conseguinte, as pressões parciais de O_2, N_2 e vapor de água no ar umidificado permanecem inalteradas nas vias aéreas até que o gás alcance o alvéolo. A pressão parcial do O_2, no alvéolo, é dada pela equação da pressão alveolar. Essa equação é usada para calcular o $AaDo_2$, a medida mais útil se o O_2 arterial estiver anormal.
2. A relação entre a produção de CO_2 e a ventilação alveolar é definida pela equação alveolar de CO_2. Existe relação inversa entre a pressão parcial de

CO_2 no alvéolo (Pa_{CO_2}) e a ventilação alveolar (V_A), independente da quantidade de CO_2 expirada. Em indivíduos normais a Pa_{CO_2} alveolar é estreitamente regulada para se manter constante, ao redor de 40 mmHg.

3. O volume de ar nas vias aéreas de condução é chamado de espaço morto anatômico. A ventilação do espaço morto (V_D) varia inversamente com o volume corrente (V_C). O volume total do gás, em cada respiração, que não participa da troca gasosa é chamado de ventilação de espaço morto fisiológico. Ele inclui o espaço morto anatômico e o espaço morto dos alvéolos secundariamente ventilados, mas não perfundidos.
4. A circulação pulmonar é um sistema de baixa pressão e baixa resistência. As artérias da circulação pulmonar têm paredes finas, com musculatura lisa mínima. Os vasos pulmonares são sete vezes mais complacentes do que os vasos sistêmicos. O recrutamento de novos capilares é característica singular do pulmão e permite ajustes durante estresse, como no caso do exercício. A resistência vascular pulmonar é a variação da pressão da artéria pulmonar (P_{AP}) ao átrio esquerdo (P_{AE}), dividida pelo débito cardíaco (Q_T). Essa resistência é cerca de 10 vezes menor que na circulação sistêmica.
5. Existem diferenças regionais na ventilação e na perfusão devidas, em grande parte, aos efeitos da gravidade. A proporção entre a ventilação e a perfusão (também referida como a proporção $\dot{V}/\dot{Q}$) é definida como a relação entre a ventilação e o fluxo sanguíneo. No pulmão normal, a relação ventilação-perfusão fica em geral ao redor de 0,8. Quando a ventilação excede a perfusão a relação ventilação-perfusão é maior do que 1 ($\dot{V}/\dot{Q} > 1$), e quando a perfusão excede a ventilação a relação ventilação-perfusão é menor do que 1 ($\dot{V}/\dot{Q} < 1$). A relação $\dot{V}/\dot{Q}$ no topo do pulmão é alta (ventilação aumentada em relação ao fluxo sanguíneo muito pequeno), enquanto a relação $\dot{V}/\dot{Q}$, na base do pulmão, é muito baixa. Em indivíduos normais, respirando ar atmosférico, o AaD_{O_2} é menor que 15 mmHg.
6. Existem cinco mecanismos de hipoxemia arterial: desvio anatômico, desvio fisiológico, combinação anormal $\dot{V}/\dot{Q}$, anormalidade de difusão e hipoventilação. Existem dois mecanismos de hipercapnia: aumento do espaço morto e hipoventilação. A variação no débito cardíaco é o único fator não-respiratório que afeta a troca gasosa.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 23

Transporte do Oxigênio e do Dióxido de Carbono

Os sistemas respiratório e circulatório funcionam em conjunto para transportar oxigênio (O_2) suficiente, dos pulmões para os tecidos, a fim de manter a atividade celular normal e transportar dióxido de carbono (CO_2), dos tecidos para os pulmões, de onde será eliminado na expiração. O CO_2, um produto do metabolismo celular ativo da glicose, é transportado por veias sistêmicas, desde os tecidos até os pulmões, onde é expirado (Fig. 23-1). Para aumentar a captação e o transporte desses gases entre os pulmões e os tecidos, alguns mecanismos especializados (p. ex., a ligação do O_2 com a hemoglobina e o transporte do CO_2 como HCO_3^-) evoluíram a ponto de possibilitar a ocorrência simultânea da captação do O_2 e da expiração do CO_2. Além disso, esses mecanismos especializados facilitam a captação do O_2 e a expiração do CO_2. Para compreender os mecanismos envolvidos no transporte desses gases é preciso levar em consideração as propriedades da difusão dos gases, bem como os mecanismos de transporte e liberação.

DIFUSÃO DE GASES

O movimento dos gases, pelo sistema respiratório, ocorre, predominantemente, por difusão. Os sistemas respiratório e circulatório apresentam várias características anatômicas e fisiológicas singulares que facilitam a difusão dos gases: (1) grandes superfícies para as trocas gasosas (a barreira alvéolo-capilar e a barreira entre o capilar e as membranas dos tecidos) e curtas distâncias a serem percorridas, (2) diferenças substanciais dos gradientes da pressão parcial e (3) gases com propriedades de difusão favoráveis. O transporte do O_2 dos pulmões, até os tecidos, e sua liberação, para os tecidos, e o transporte do CO_2, dos tecidos até os pulmões, e sua liberação, nos pulmões, dependem das leis fundamentais da difusão dos gases.

Difusão dos Gases das Regiões Pulmonares de Pressão Parcial Mais Alta para as Regiões de Pressão Parcial Mais Baixa

A difusão gasosa é um processo passivo e ocorre, nos meios líquido e gasoso, de maneira similar. A velocidade de difusão de gás em líquido é descrita pela **lei de Graham.** A lei de Graham estabelece que essa velocidade seja diretamente proporcional ao coeficiente de solubilidade do gás e inversamente proporcional à raiz quadrada de seu peso molecular. O cálculo das propriedades de difusão do O_2 e do CO_2 revela que o CO_2 se difunde aproximadamente 20 vezes mais rápido que o O_2. A velocidade de difusão do O_2, dos pulmões para o sangue e do sangue para os tecidos, e a velocidade de difusão do CO_2, dos tecidos para o sangue e do sangue para os pulmões, são determinadas pela **lei de Fick** de difusão dos gases (Fig. 23-2). A lei de Fick estabelece que a difusão de um gás ($\dot{V}_{gás}$) através de lâmina de tecido é diretamente relacionada à área da superfície (A) do tecido, com a constante de difusão (D) do gás em questão e com a diferença entre as pressões parciais do gás ($P_1 - P_2$) de cada lado do tecido e inversamente relacionada com a espessura do tecido (T). Ou seja,

● Equação 23-1

$$\dot{V}_{gas} = A \times D \times \frac{P_1 - P_2}{T}$$

A razão A·D/T representa a condutância do gás, desde o alvéolo até o sangue. A capacidade de difusão do pulmão (D_L) corresponde à sua condutância (A · D/T) quando considerada para todo o pulmão. Assim, ao se aplicar a equação de Fick a D_L pode ser calculada do seguinte modo:

● Equação 23-2

$$\dot{V} = A \cdot D \frac{\Delta(P_1 - P_2)}{T}$$

$$\dot{V} = D_L (P_1 - P_2)$$

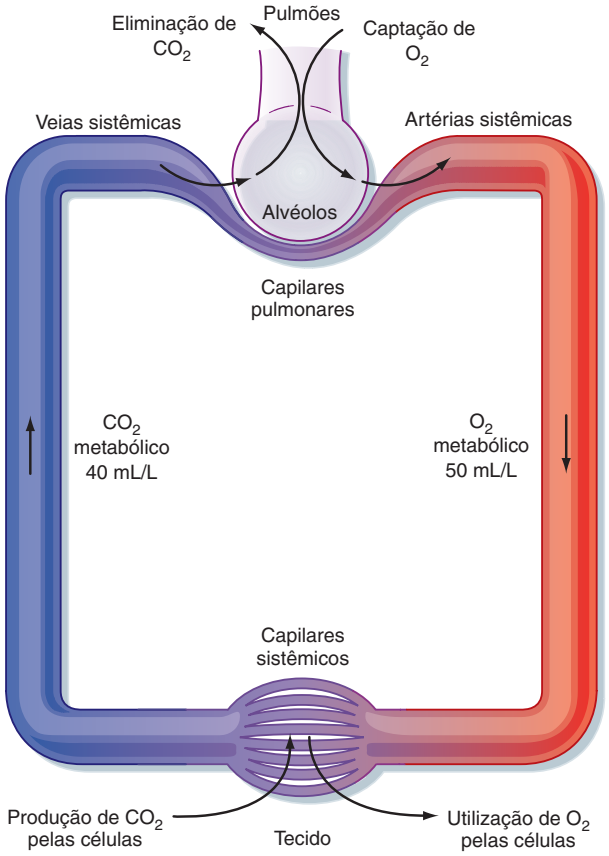
$$D_L = \frac{\dot{V}}{P_1 - P_2}$$

A lei de difusão de Fick pode ser utilizada para avaliar as propriedades de difusão do O_2 no pulmão, exceto a ΔP (P_{O_2} alveolar – P_{O_2} capilar), que não pode ser determinada por não ser possível medir a P_{O_2} capilar. Essa limitação pode ser superada utilizando-se o monóxido de carbono (CO) no lugar do O_2. Como o CO tem baixa solubilidade na membrana capilar, a velocidade de equilíbrio do CO através do capilar é lenta e a pressão parcial do CO no sangue capilar permanece perto de zero. Em contraposição, a solubilidade do CO no sangue é alta. Assim, a única limitação para a difusão do CO é a membrana alvéolo-capilar, fato que torna o CO um gás útil para o cálculo da D_L. A pressão parcial no capilar (a P_2 citada acima) é praticamente zero para o CO e, por isso, a D_L pode ser medida a partir da $\dot{V}_{CO}$ e da pressão parcial média do CO no alvéolo. Ou seja,

● Equação 23-3

$$\dot{V}_{co} = D_L (P_1 - P_2)$$

$$D_{LCO} = \frac{\dot{V}_{co}}{P_1 - P_2} = \frac{\dot{V}_{co}}{P_{ACO}}$$

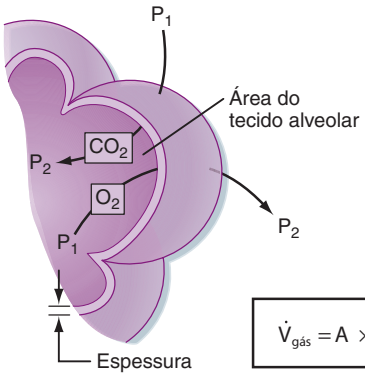


● **Figura 23-1.** Transporte de O_2 e CO_2 no sangue arterial e venoso. O O_2 do sangue arterial é transferido dos capilares arteriais para os tecidos. As velocidades dos fluxos de O_2 e CO_2 para 1 L de sangue estão registradas na figura. A proporção entre a produção de CO_2 e o consumo de O_2 corresponde à proporção de troca respiratória, R, que no repouso é de aproximadamente 0,80.

A avaliação da D_{LCO} tornou-se medida clássica da capacidade de difusão da membrana alvéolo-capilar. Ela é útil no diagnóstico diferencial de certas doenças pulmonares restritivas e obstrutivas, como a fibrose pulmonar intersticial e o enfisema.

A Troca do Oxigênio e do Dióxido de Carbono nos Pulmões é Limitada pela Perfusão

Gases diferentes têm coeficientes de solubilidade diferentes. Os gases insolúveis no sangue (*i. e.*, gases anestésicos, óxido nitroso e éter) não se combinam, quimicamente, com as proteínas plasmáticas, e suas pressões parciais, no gás alveolar e no sangue, atingem rapidamente o estado de equilíbrio. O equilíbrio é alcançado em menos de 0,75 segundo, tempo que o glóbulo vermelho gasta no leito capilar (tempo de trânsito capilar). Considera-se a difusão dos gases insolúveis, entre o gás alveolar e o sangue, como **limitada pela perfusão** porque a pressão parcial do gás, no sangue que deixa o capilar, está em equilíbrio com o gás alveolar e é limitada, apenas, pela quantidade de sangue que perfunde o alvéolo. Em contrapartida, gás **limitado pela difusão,** como o CO, tem baixa solubilidade na membrana alvéolo-capilar, mas alta solubilidade no sangue por causa de sua alta afinidade pela **hemoglobina** (Hb).



● **Figura 23-2.** A lei de Fick estabelece que a difusão de gás através de lâmina de tecido está diretamente relacionada à área da superfície do tecido, à constante de difusão do gás específico e à diferença entre a pressão parcial do gás em cada lado do tecido, e está inversamente relacionada à espessura do tecido.

NA CLÍNICA

Paciente com fibrose pulmonar intersticial (doença pulmonar restritiva) inala CO a 0,3%, em inspiração única que parte do volume residual e atinge a capacidade pulmonar total. Em seguida, prende a respiração por 10 segundos e depois expira. Depois de descartar o gás exalado, proveniente do espaço morto, recolhe-se a amostra representativa do gás alveolar, no final da expiração. As análises indicam que a pressão média do CO alveolar é de 0,1 mmHg e que houve absorção de 0,25 mL de CO. A capacidade de difusão do CO desse paciente é de

$$D_{LCO} = \frac{V_{CO}}{P_{ACO}} = 0{,}25\,mL/10\,s \times \frac{60\,s/min}{0{,}1\,mmHg}$$
$$= 15\,mL/min/mmHg$$

Em condições normais, a D_{LCO} varia de 20 a 30 mL/min/mmHg. Os pacientes com fibrose pulmonar intersticial apresentam resposta inflamatória alveolar inicial, com subsequente formação de cicatrizes, no espaço intersticial. A inflamação e o tecido cicatricial espessam o espaço intersticial, e esse espessamento dificulta a difusão dos gases, o que provoca diminuição da D_{LCO}. Essa é característica clássica de certos tipos de doença pulmonar restritiva. O gás entra facilmente no alvéolo, mas tem dificuldade de se difundir para o sangue.

Essas características impedem que o CO do gás alveolar e o CO do sangue entrem em equilíbrio durante o tempo de trânsito do glóbulo vermelho.

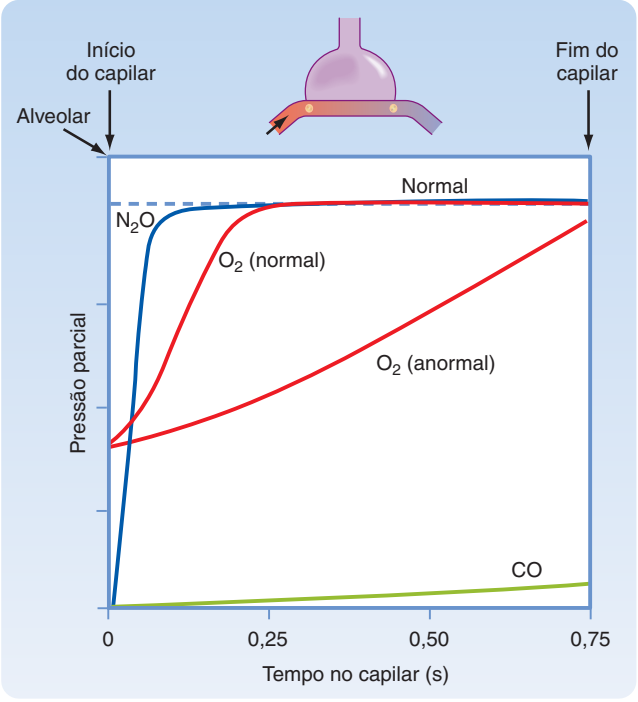
A alta afinidade do CO pela Hb permite que grandes quantidades de CO sejam absorvidas pelo sangue, ocorrendo pouco ou nenhum aumento apreciável de sua pressão parcial. Os gases que estão quimicamente ligados à Hb não exercem pressão parcial no sangue. Como o CO, tanto o CO_2 quanto o O_2 têm solubilidade relati-

vamente baixa na membrana alvéolo-capilar, mas alta solubilidade no sangue por causa de suas capacidades de se ligar à Hb. Contudo, a velocidade de equilíbrio desses gases é rápida o suficiente para permitir que ocorra o equilíbrio completo, durante o tempo de trânsito do glóbulo vermelho, no interior do capilar. Em geral, o O_2 e o CO_2 atingem o equilíbrio dentro de 0,25 segundo. Assim, a transferência tanto do O_2 quanto do CO_2 é normalmente limitada pela perfusão. A pressão parcial de gás limitado pela difusão (*i. e.*, o CO) e a pressão alveolar não chegam ao equilíbrio durante o tempo em que esse gás permanece no interior do capilar (Fig. 23-3). Embora o CO_2 tenha velocidade de difusão no sangue maior que o O_2, a proporção entre suas solubilidades na membrana e no sangue é menor e, como consequência, demora aproximadamente o mesmo tempo que o O_2 para atingir o equilíbrio no sangue.

Ocorreria limitação da difusão do O_2 e do CO_2 se os glóbulos vermelhos ficassem menos de 0,25 segundo no leito capilar. Às vezes, isso pode ocorrer em atletas com bom condicionamento físico, durante a realização de exercícios físicos vigorosos e em indivíduos saudáveis que se exercitam em altitudes elevadas.

TRANSPORTE DE OXIGÊNIO

O oxigênio é transportado, pelo sangue, em duas formas: O_2 dissolvido e O_2 ligado à Hb. A forma dissolvida é medida, clinicamente, como Pa_{O_2} em amostra de gás do sangue arterial. Apenas pequena porcentagem de O_2 do sangue está na forma dissolvida, e sua contribuição para o transporte do O_2 sob condições normais é quase desprezível. Contudo, o O_2 dissolvido pode passar a ser fator importante na hipoxemia grave. A ligação do O_2 à Hb, formando **oxi-hemoglobina** no interior dos glóbulos vermelhos, é o principal mecanismo de transporte de O_2. A Hb que não está ligada ao O_2 é chamada de desoxi-hemoglobina ou Hb reduzida. A capacidade do sangue de transportar O_2 aumenta cerca de 65 vezes, em virtude da capacidade do O_2 de se ligar à Hb.



● **Figura 23-3.** Relação entre a captação do óxido nitroso (N_2O), do CO e do O_2, as pressões parciais desses gases e o tempo de trânsito do glóbulo vermelho no capilar sanguíneo. As pressões parciais dos gases limitados pela perfusão (N_2O e O_2) se equilibram com a pressão alveolar, antes da saída desses gases do capilar. Em contrapartida, a pressão parcial do CO, gás limitado pela difusão, não atinge o equilíbrio com a pressão alveolar. Em raras ocasiões, a captação do O_2 pode ser limitada pela difusão.

Hemoglobina

A Hb é a principal molécula transportadora de O_2. A molécula da Hb é uma proteína com dois componentes principais: quatro grupos heme não-proteicos, cada grupo contendo ferro na forma reduzida (ferro ferroso ou Fe^{2+}), que é o sítio de ligação do O_2 e a parte globínica, que consiste em quatro cadeias polipeptídicas. Os adultos normais têm duas cadeias de α-globina e duas cadeias de β-globina (HbA), enquanto crianças com menos de 1 ano de idade têm Hb fetal (HbF), que consiste em duas cadeias α e duas cadeias γ. Essa diferença, na estrutura da HbF, aumenta a afinidade da Hb pelo O_2 e auxilia no transporte do O_2 através da placenta. Além disso, a HbF não é inibida pelo 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), produto da glicólise, o que aumenta ainda mais a captação do O_2.

A ligação do O_2 à Hb altera a capacidade da Hb de absorver luz. Esse efeito do O_2 sobre a Hb é responsável pela diferença da cor observada entre o sangue arterial oxigenado (vermelho brilhante) e o sangue venoso desoxigenado (vermelho-azulado de tonalidade escura). A ligação do O_2 à Hb e a dissociação do O_2 da Hb ocorrem em milissegundos, o que facilita o transporte do O_2, porque os glóbulos vermelhos permanecem 0,75 segundo no interior dos capilares. Existem cerca de 280 milhões de moléculas de Hb por glóbulo vermelho, o que propicia um mecanismo eficiente para o transporte do O_2. A mioglobina, proteína que apresenta estrutura e função similares às da Hb, tem apenas uma subunidade da molécula de Hb. Ela auxilia na transferência do O_2 do sangue para as células musculares e também no armazenamento do O_2, o que é particularmente importante nas condições em que ocorre privação de O_2.

As anormalidades da molécula de Hb resultam de mutações que afetam a sequência dos aminoácidos (*i. e.*, doença falciforme), ou a disposição espacial das cadeias polipeptídicas da porção globínica e, como consequência, causa alteração da função. Compostos como o CO, os nitritos (óxido nítrico [NO]) e os cianetos são capazes de oxidar a molécula de ferro do grupo heme, que passa do estado ferroso reduzido para o estado férrico (Fe^{3+}), o que reduz a capacidade do O_2 de se ligar à Hb.

Curva de Dissociação da Oxi-hemoglobina

Nos alvéolos, a maior parte do O_2 do plasma se difunde rapidamente para os glóbulos vermelhos e se liga quimicamente à Hb. Esse processo é reversível, de modo que a Hb entrega seu O_2 para o tecido. A curva de dissociação da oxi-hemoglobina ilustra a relação entre a P_{O_2}, no sangue, e o número de moléculas de O_2 ligadas à Hb (Fig. 23-4). A forma em S da curva demonstra a dependência da saturação da Hb em relação à P_{O_2}, so-

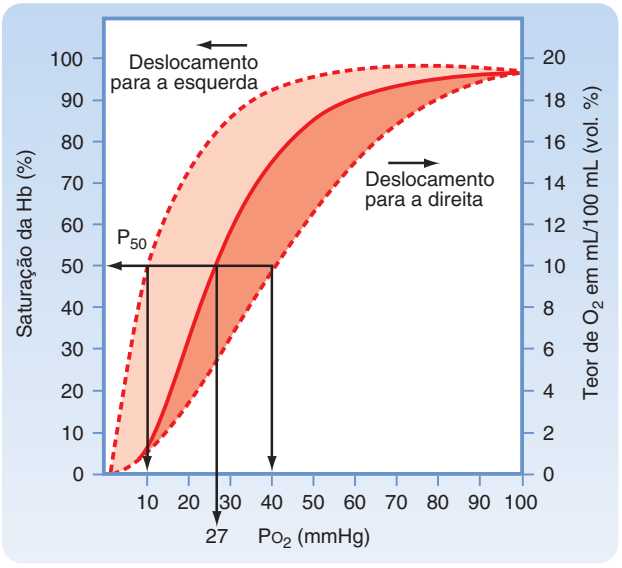
NA CLÍNICA

Nos indivíduos com a condição homozigótica hereditária conhecida como doença falciforme ocorre a substituição de um aminoácido por outro (valina por ácido glutâmico) na cadeia β da molécula de Hb e a consequente formação da Hb da célula falciforme (HbS). A HbS, quando não está ligada ao oxigênio (desoxi-hemoglobina ou Hb não saturada), pode se transformar em um material gelatinoso que "distorce" a forma bicôncava normal dos glóbulos vermelhos, que adquirem a forma de crescente ou foice. Essa alteração na forma aumenta a tendência do glóbulo vermelho de formar trombos ou coágulos que obstruem pequenos vasos e geram a condição clínica conhecida como "crise de falcização aguda". Os sintomas da crise variam de acordo com o local da obstrução (*i. e.*, acidente vascular cerebral, infarto pulmonar), mas em geral estão associados à dor intensa. Os infartos esplênicos são comuns, e a lesão tecidual resultante compromete a capacidade imunitária desses indivíduos, tornando-os suscetíveis a infecções recorrentes. A forma homozigótica abrevia a vida dos pacientes. Entretanto, os indivíduos com a forma heterozigótica são resistentes à malária e, como consequência, têm uma sobrevida maior nas regiões do mundo onde a malária é prevalente. Esse fato explica por que a mutação que resulta na doença falciforme foi preservada ao longo do processo evolutivo. A afinidade aumentada da HbF pelo O_2 traz algumas vantagens para os indivíduos com doença falciforme, já que as células não se dessaturam tanto quando o O_2 é liberado da Hb para o tecido e, assim, a probabilidade de falcização é menor. A doença falciforme é mais prevalente nos indivíduos de descendência afro-americana, mas também é observada entre os hispânicos, os turcos, os asiáticos e outros grupos étnicos.

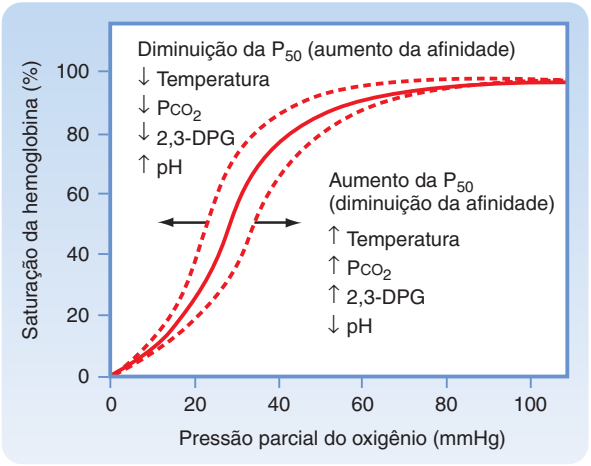
bretudo quando as pressões parciais são inferiores a 60 mmHg. A importância clínica da parte plana da curva de dissociação da oxi-hemoglobina (> 60 mmHg) está no fato de que a queda da P_{O_2}, dentro de ampla faixa de variação da pressão parcial (100 a 60 mmHg), tem apenas efeito mínimo sobre a saturação da Hg, que permanece entre 90% e 100%, nível suficiente para que o transporte e a liberação do O_2 sejam normais. A importância clínica da parte inclinada da curva (< 60 mmHg) está no fato de que grande quantidade de O_2 é liberada da Hb com apenas pequena alteração da P_{O_2}, o que facilita a liberação do O_2 e sua difusão para o tecido. O ponto da curva no qual 50% da Hb está saturada com O_2 é denominado P_{50} e corresponde a 27 mmHg, em adultos normais (Fig. 23-4).

Fatores Fisiológicos que Deslocam a Curva de Dissociação da Oxi-Hemoglobina

A curva de dissociação da oxi-hemoglobina pode ser deslocada para a direita ou para a esquerda em numerosas condições clínicas (Fig. 23-5). A curva é deslocada



● **Figura 23-4.** A curva de dissociação da oxi-hemoglobina mostra a relação entre a pressão parcial do O_2 no sangue e a porcentagem de sítios de ligação da Hb ocupados por moléculas de O_2 (saturação por cento). A hemoglobina do adulto (HbA) está cerca de 50% saturada quando a P_{O_2} é de 27 mmHg, 90% saturada quando a P_{O_2} é de 60 mmHg e cerca de 98% saturada quando a P_{O_2} é de 100 mmHg. P_{50} é a pressão parcial do O_2 quando a Hb está 50% saturada com O_2. Quando a curva de dissociação do O_2 se desloca para a direita, a P_{50} aumenta, e quando a curva se desloca para a esquerda a P_{50} diminui.



● **Figura 23-5.** Fatores que deslocam a curva de dissociação da oxi-hemoglobina.

para a direita quando a afinidade da Hb pelo O_2 diminui, o que aumenta a dissociação do O_2. Como consequência, em dada P_{O_2} menos Hb está ligada ao O_2, o que aumenta a P_{50}. Quando a afinidade da Hb pelo O_2 aumenta, a curva se desloca para a esquerda, o que reduz a P_{50}. Nesse estado, a dissociação do O_2 e sua liberação para o tecido são inibidas. Os deslocamentos para a direita, ou para a esquerda, observados na curva de dissociação têm pouco efeito, quando ocorrem nas pressões parciais de O_2 situadas dentro da faixa de variação normal (80 a 100

mmHg). Contudo, quando as pressões parciais de O_2 são inferiores a 60 mmHg (parte inclinada da curva) os deslocamentos da curva de dissociação da oxi-hemoglobina podem influenciar muito o transporte do O_2.

pH e CO_2

Alterações do pH do sangue deslocam a curva de dissociação da oxi-hemoglobina. O aumento da produção de CO_2 pelo tecido e da liberação desse gás para o sangue leva à formação de íons hidrogênio (H^+) e à diminuição do pH e, como consequência, a curva de dissociação se desloca para a direita. Esse deslocamento é benéfico, porque auxilia o O_2 a se libertar da Hb para, em seguida, se difundir nos tecidos. O deslocamento para a direita resulta de diminuição do pH e de efeito direto do CO_2 sobre a Hb. Esse efeito do CO_2 sobre a afinidade da Hb pelo O_2 é conhecido como **efeito Bohr** e aumenta a captação do O_2 nos pulmões e a liberação desse gás para os tecidos. De modo inverso, à medida que o sangue passa pelos pulmões o CO_2 é expirado, e, como consequência, ocorre aumento do pH, o que produz um deslocamento da curva de dissociação da oxi-hemoglobina para a esquerda. A elevação da temperatura corporal, observada durante os exercícios físicos, por exemplo, desloca a curva de dissociação da oxi-hemoglobina para a direita e permite que mais O_2 seja liberado para os tecidos, onde ele é necessário em razão do aumento da demanda. Durante o tempo frio, a queda da temperatura do corpo, sobretudo das extremidades (lábios, dedos das mãos e dos pés e orelhas), desloca a curva de dissociação do O_2 para a esquerda (maior afinidade da Hb pelo O_2). Nesse caso, a Pa_{O_2} pode estar normal, mas a liberação do O_2 nas extremidades é dificultada. Esse é o motivo pelo qual essas áreas anatômicas exibem cor azulada quando expostas ao frio.

2,3-Difosfoglicerato

Os glóbulos vermelhos maduros não têm mitocôndrias e, como consequência, sua respiração celular baseia-se na glicólise anaeróbica. Durante a glicólise formam-se grandes quantidades de um intermediário metabólico, o 2,3-DPG, no interior dos glóbulos vermelhos, e a afinidade da Hb pelo O_2 diminui à medida que os níveis de 2,3-DPG aumentam. Como consequência, a curva de dissociação da oxi-hemoglobina se desloca para a direita. Embora o 2,3-DPG e o O_2 tenham sítios de ligação diferentes na molécula de Hb, a ligação do 2,3-DPG à Hb produz efeito alostérico que inibe a ligação do O_2. As condições que aumentam os níveis de 2,3-DPG incluem a hipóxia, a diminuição da Hb e o aumento do pH. As amostras de sangue armazenadas apresentam níveis reduzidos de 2,3-DPG, e esse fato pode representar problema para os receptores da transfusão porque aumenta a afinidade da Hb pelo O_2 e, como consequência, inibe a liberação do O_2 nos tecidos.

Hemoglobina Fetal

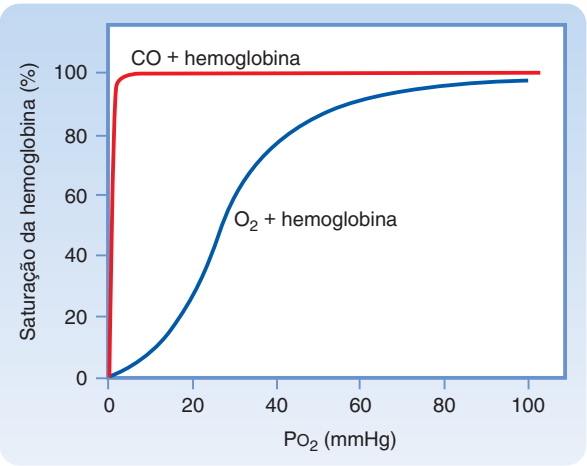
Conforme mostrado anteriormente, a Hb fetal tem afinidade maior pelo O_2 que a Hb do adulto. Por isso a Hb fetal desloca a curva de dissociação da oxi-hemoglobina para a esquerda.

Monóxido de Carbono

O monóxido de carbono (CO) liga-se ao grupo heme da molécula de Hb no mesmo sítio de ligação do O_2, formando a **carboxi-hemoglobina** (HbCO). Quando se compara a curva de dissociação da oxi-hemoglobina com a curva de dissociação da carboxi-hemoglobina observa-se diferença importante entre a capacidade do CO e a capacidade do CO_2 de se ligar à Hb. A afinidade do CO pela Hb é cerca de 200 vezes maior que a do O_2 (Fig. 23-6). Assim, pequenas quantidades de CO podem influenciar muito a ligação do O_2 à Hb. Na presença de CO, a afinidade da Hb pelo O_2 aumenta. Isso desloca a curva de dissociação para a esquerda, o que impede ainda mais o desligamento do O_2 e sua liberação para os tecidos. À medida que a P_{CO_2} do sangue se aproxima de 1,0 mmHg todos os sítios de ligação da Hb são ocupados pelo CO, e a Hb não consegue se ligar ao O_2. Essa situação não é compatível com a vida, e é a causa da morte dos indivíduos por envenenamento com CO. Nos indivíduos saudáveis a HbCO ocupa de 1% a 2% dos sítios de ligação da Hb. Contudo, nos tabagistas e naqueles que vivem em áreas urbanas com tráfego intenso a ocupação desses sítios de ligação da Hb pode aumentar para 10%. Níveis acima de 5% a 7% são considerados perigosos. O tratamento dos indivíduos com altos níveis de CO resultantes da inalação dos gases expelidos pelos automóveis ou da fumaça de prédios em chamas consiste na administração de altas concentrações de O_2 para desalojar o CO da Hb. Aumentando a pressão ambiente até um valor acima do que corresponde à pressão atmosférica pelo uso de câmara barométrica aumenta-se de modo substancial a tensão de O_2, o que promove a dissociação do CO da Hb. Outro gás, o NO, tem grande afinidade pela Hb (200.000 vezes maior que a afinidade do O_2) e se liga irreversivelmente à Hb no mesmo sítio de ligação do O_2. As células endoteliais sintetizam NO, que tem propriedades vasodilatadoras. Por essa razão o NO é utilizado terapeuticamente como inalante em pacientes com hipertensão pulmonar para reduzir a pressão. Embora o envenenamento por NO não seja comum, é preciso ser cauteloso ao se administrar tratamento com NO por longos períodos. O CO e o NO ligados à Hb são referidos como metemoglobina. Sob condições normais, de 1% a 2% da Hb estão ligados ao CO e ao NO.

Saturação, Teor e Liberação de Oxigênio

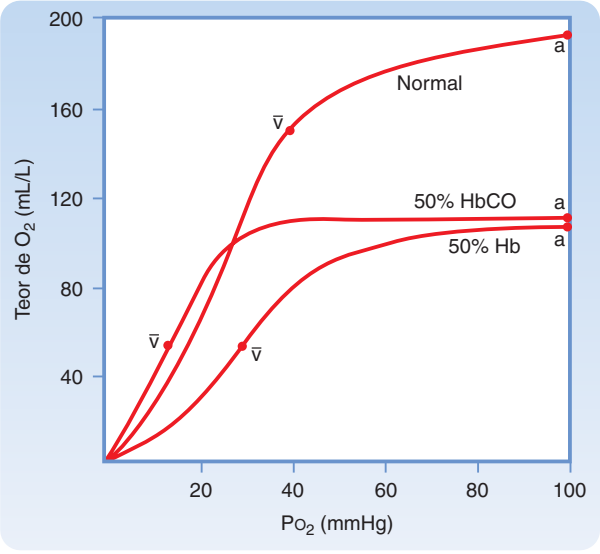
Cada molécula de Hb é capaz de se ligar a até quatro átomos de O_2, e cada grama de Hb é capaz de se ligar



● **Figura 23-6.** Curvas de dissociação da oxi-hemoglobina e da carboxi-hemoglobina.

a até 1,34 mL de O_2. O termo **saturação de O_2** (So_2) refere-se à quantidade de O_2 ligada à Hb em relação à quantidade máxima de O_2 (capacidade de O_2 de 100%) que é capaz de se ligar à Hb. Quando a capacidade de O_2 é de 100%, os grupos heme das moléculas de Hb estão totalmente saturados com O_2, e quando a So_2 é de 75% três dos quatro grupos heme estão ocupados. A ligação de uma molécula de O_2 a grupo heme de uma molécula de Hb aumenta a afinidade dessa molécula por outra molécula de O_2. O teor de O_2 do sangue corresponde à soma do O_2 ligado à Hb com o O_2 dissolvido. O teor de oxigênio diminui quando os níveis de CO_2 e CO estão aumentados e também nos indivíduos com anemia (Fig. 23-7).

O aporte de oxigênio para os tecidos depende de vários fatores, que incluem o débito cardíaco, o teor de Hb no sangue e a capacidade dos pulmões de oxigenar o sangue. Nem todo o O_2 transportado pelo sangue é liberado nos tecidos. A quantidade de O_2 que é, de fato, extraída do sangue pelos tecidos corresponde à diferença entre o teor de O_2 do sangue arterial e o teor de O_2 do sangue venoso multiplicada pelo débito cardíaco. Em condições normais a Hb deixa os pulmões com saturação de O_2 de 75%, mas apenas cerca de 25% dessa saturação são na verdade utilizados pelos tecidos. A hipotermia, o relaxamento dos músculos esqueléticos e o aumento do débito cardíaco reduzem o consumo de O_2. De modo inverso, a diminuição do débito cardíaco, a anemia, a hipertermia e os exercícios físicos aumentam o consumo de O_2.



● **Figura 23-7.** A comparação das curvas de teor de O_2, em três condições diferentes, mostra por que a HbCO reduz tanto o sistema de transporte de O_2. A curva 50% de HbCO corresponde à situação em que metade da Hb circulante está ligada ao CO. As curvas 50% de Hb e 50% de HbCO mostram a mesma redução no teor de O_2 do sangue arterial. Contudo, o CO tem efeito profundo sobre a Po_2 venosa, reduzindo-a. Os pontos arterial (a) e venoso misto ($\bar{v}$) do débito cardíaco constante estão indicados no gráfico.

O termo **hipóxia tecidual** refere-se à condição na qual a quantidade de O_2 disponível para as células é insuficiente para manter, de modo adequado, o metabolismo aeróbico. Como consequência, o metabolismo anaeróbico é estimulado, ocorrendo a elevação dos níveis de lactato e H^+ e a subsequente formação de ácido láctico. O resultado pode levar à diminuição significativa do pH sanguíneo. Nos casos de hipóxia grave, as extremidades, os dedos dos pés e as pontas dos dedos das mãos podem apresentar cor cinza-azulada **(cianótica)** por causa da falta de O_2 e do aumento da desoxi-hemoglobina. Há quatro tipos principais de hipóxia tecidual (Tabela 23-1) que podem ocorrer por diferentes mecanismos. O tipo mais comum é a **hipóxia hipóxica.** A hipóxia hipóxica é causada por várias doenças pulmonares (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar, doenças neuromusculares) que levam à diminuição da Pa_{O_2} ou da Ca_{O_2}, ou de ambas, com a subsequente redução da liberação de O_2 aos tecidos. A **hipóxia (estagnação) circulatória** resulta da diminuição do fluxo sanguíneo para um órgão e, em geral, é causada por doença vascular ou desvio arteriovenoso. A **hipóxia anêmica** resulta da incapacidade do sangue de transportar O_2 suficiente, em razão da baixa quantidade de Hb (anemia) ou da incapacidade da Hb de transportar O_2 (como nos casos de envenenamento por CO). A **hipóxia histotóxica** é, com frequência, causada por venenos (*i. e.,* cianeto, azido de sódio e alguns pesticidas) que bloqueiam o sistema de transporte de elétrons das mitocôndrias e impedem a utilização do O_2 pela célula.

Eritropoiese

A oxigenação dos tecidos depende da concentração da Hb e, consequentemente, do número de glóbulos vermelhos disponíveis na circulação. A produção de glóbulos vermelhos **(eritropoiese)** na medula óssea é controlada pelo hormônio **eritropoietina,** que é sintetizado pelas

● **Tabela 23-1. Hipóxia Tecidual**

Tipo de Hipóxia	Causa	Pa_{O_2}	Ca_{O_2}	Quantidade de O_2 Liberada	Quantidade de O_2 Utilizada
Hipóxica	Doença pulmonar com ↓ Pa_{O_2} ↓ razão $\dot{V}/\dot{Q}$	Baixa	Baixa	Baixa	Normal
Circulatória	Doença vascular Desvio arteriovenoso	Normal	Normal	Baixa	Normal
Anêmica	Envenenamento por CO Anemia	Normal	Baixa	Normal	Normal
Histotóxica	Envenenamento por cianeto Azido de sódio	Normal	Normal	Normal	Baixa

células intersticiais do córtex renal. Embora os níveis de Hb sejam normalmente estáveis, a redução da liberação de O_2, da concentração de Hb e da Pa_{O_2} estimula a secreção de eritropoietina, o que aumenta a produção de glóbulos vermelhos. A doença renal crônica danifica as células intersticiais do córtex renal e, consequentemente, suprime a capacidade dessas células de sintetizar eritropoietina. A falta de eritropoietina leva à anemia e à diminuição da Hb. A terapia de reposição de eritropoietina aumenta, efetivamente, a produção de glóbulos vermelhos.

TRANSPORTE DE CO_2

Metabolismo da Glicose e Produção de CO_2

Sob condições normais, o CO_2 é produzido na velocidade de aproximadamente 200 mL/min e, em geral, 80 moléculas de CO_2 são expiradas pelos pulmões para cada 100 moléculas de O_2 que entram no leito capilar. A proporção entre o CO_2 expirado e o O_2 captado é denominada **proporção de troca respiratória** e, em condições normais, é igual a 0,8 (80 de CO_2 para cada 100 de O_2). Nos tecidos, essa proporção é similar à obtida no compartimento sanguíneo e é chamada de **quociente respiratório.**

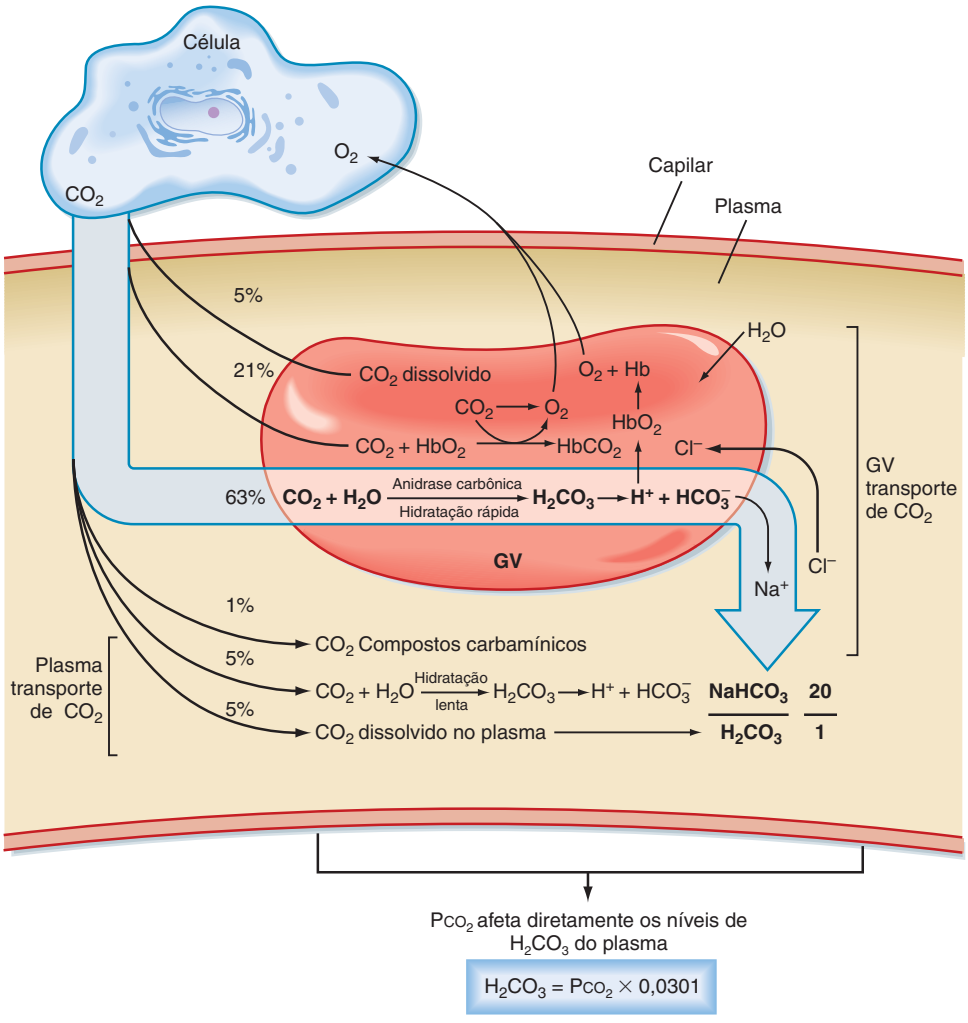
A capacidade de armazenamento de CO_2 do corpo é maior que a capacidade de armazenamento de O_2, por isso a Pa_{O_2} é muito mais sensível a mudanças na ventilação que a Pa_{CO_2}. Enquanto a Pa_{O_2} depende de vários fatores, além da ventilação alveolar, a Pa_{CO_2} só depende da ventilação alveolar e da produção de CO_2. Existe relação inversa entre a ventilação alveolar e a Pa_{CO_2}.

Bicarbonato e Transporte de CO_2

No sangue o CO_2 é transportado nos glóbulos vermelhos, principalmente como bicarbonato (HCO_3^-) mas também como CO_2 dissolvido e como compostos carbamínicos (*i. e.*, o CO_2 se liga a proteínas do plasma e à Hb) (Fig. 23-8). Assim que o CO_2 se difunde através do tecido e penetra no plasma ele se dissolve rapidamente. A reação do CO_2 com a H_2O, dando origem a ácido carbônico (H_2CO_3), é a principal via para a formação de HCO_3^- nos glóbulos vermelhos (Equação 23-4):

● **Equação 23-4**

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$



● **Figura 23-8.** Mecanismos do transporte do CO_2 no sangue. A figura destaca o mecanismo predominante por meio do qual o CO_2 é transportado das células dos tecidos para os pulmões, na forma de HCO_3^-. GV, glóbulo vermelho.

Normalmente essa reação é muito lenta. Contudo, é catalisada, no interior dos glóbulos vermelhos, pela enzima **anidrase carbônica.** O HCO_3^- se difunde para fora dos glóbulos vermelhos em troca de íons Cl^- — fenômeno conhecido como **desvio de cloreto,** que auxilia a célula a manter o equilíbrio osmótico.

Essa reação química aqui apresentada e na Figura 23-8 é reversível. Ela pode se deslocar para a direita, formando mais HCO_3^-, quando uma quantidade maior de CO_2 proveniente dos tecidos entra no sangue, ou pode se deslocar para a esquerda, à medida que o CO_2 é exalado nos pulmões, reduzindo assim a quantidade de HCO_3^-. O H^+ livre se liga à Hb do glóbulo vermelho, sendo dessa forma rapidamente tamponado. O tamponamento do íon H^+ é fundamental para manter a reação no sentido da síntese do HCO_3^-. Níveis elevados de H^+ livre (pH baixo) deslocam a reação para a esquerda.

REGULAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DOS ÍONS H^+ E EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

A concentração dos íons H^+ (pH) tem efeito dramático sobre muitos processos metabólicos celulares, e a regulação do pH é essencial para a homeostasia normal. Na clínica, determina-se o pH do sangue para avaliar a concentração de H^+. O pH normal varia de 7,35 a 7,45 nos adultos e é mantido pelos pulmões, rins e sistemas químicos de tamponamento (Capítulo 36). No sistema respiratório a conversão do CO_2 a HCO_3^-, como ilustrada a seguir, consiste em mecanismo importante para o tamponamento e a regulação da concentração do íon H^+ (pH):

● Equação 23-5

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$
$$\updownarrow$$
$$H^+ + Hb \leftrightarrow H \times Hb$$

À medida que a PA_{CO_2} varia, altera também a concentração de HCO_3^- e de H_2CO_3, bem como a Pa_{CO_2}.

A equação de **Henderson-Hasselbach** é utilizada para calcular como as alterações do CO_2 e do HCO_3^- afetam o pH.

● Equação 23-6

$$pH = pK' + \frac{\log[HCO_3^-]}{\alpha P_{CO_2}}$$

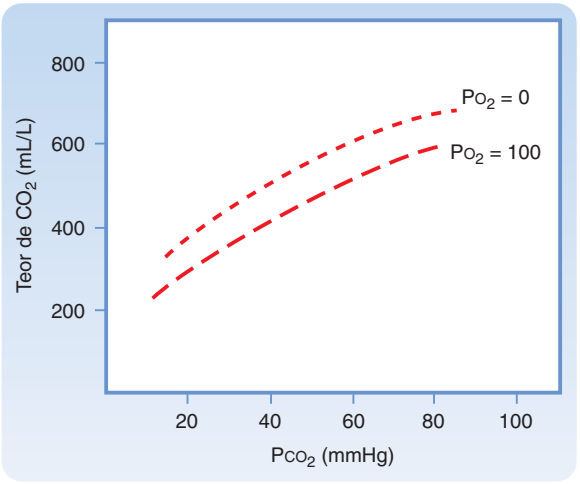
ou

● Equação 23-7

$$pH = 6{,}1 + \frac{\log[HCO_3^-]}{0{,}03P_{CO_2}}$$

Nessas equações, a quantidade de CO_2 é determinada a partir da pressão parcial do CO_2 (P_{CO_2}) e da solubilidade (α) desse gás em solução. A solubilidade do CO_2 (α), no plasma a 37°C, é de 0,03. O logaritmo negativo da constante de dissociação global da reação (pK') é de 6,1 para o plasma a 37°C.

A hiperventilação aguda resultante de exercício físico ou ansiedade reduz a P_{CO_2} e, como consequência, aumenta o pH (alcalose respiratória). De modo inverso, quando a P_{CO_2} aumenta em resposta à hipoventilação causada por dose excessiva de depressor respiratório o pH diminui (acidose respiratória). As perturbações do balanceamento ácido-básico também são causadas por distúrbios metabólicos, como a acidose metabólica (p. ex., acidose láctica, cetoacidose e insuficiência renal; ver Capítulo 36) e a alcalose metabólica (p. ex., hipocalemia, hipocloremia, vômitos, altas doses de esteroides; ver Capítulo 36).



● Figura 23-9. Curvas de equilíbrio do CO_2 no sangue (arterial e venoso). Seja qual for a P_{CO_2}, o sangue venoso é capaz de transportar mais CO_2 que o sangue arterial. Quando comparadas com a curva de equilíbrio da HbO_2 as curvas do CO_2 são praticamente linhas retas entre a P_{CO_2} de 20 e 80 mmHg.

CURVA DE DISSOCIAÇÃO DO CO_2

Ao contrário da curva de dissociação do O_2, a curva de dissociação do CO_2 no sangue é linear e diretamente relacionada à P_{CO_2} (Fig. 23-9). O grau de saturação da Hb com O_2 tem efeito importante sobre a curva de dissociação do CO_2. Embora o O_2 e o CO_2 se liguem à Hb em sítios diferentes, a Hb desoxigenada tem afinidade maior pelo CO_2 que a Hb oxigenada. Assim, o sangue desoxigenado (sangue venoso) capta espontaneamente e transporta mais CO_2 que o sangue oxigenado (sangue arterial). A Hb desoxigenada forma mais facilmente compostos carbamínicos e, também, se liga mais facilmente aos íons H^+ livres liberados durante a formação do HCO_3^-. O efeito das variações do nível de saturação da oxi-hemoglobina sobre a relação entre o teor de CO_2 e a P_{CO_2} é conhecido como **efeito Haldane,** e é revertido nos pulmões quando o O_2 é transportado dos alvéolos para os glóbulos vermelhos. Esse efeito é ilustrado pelo deslocamento para a esquerda da curva de dissociação do CO_2 no sangue venoso, quando comparado com o sangue arterial.

CONCEITOS-CHAVE

1. A difusão e o transporte do O_2 e do CO_2 são determinados pelas leis fundamentais da difusão dos gases e dependem dos gradientes de pressão.
2. Os gases (óxido nitroso, éter, hélio) que têm velocidade de equilíbrio ar/sangue elevada são limitados pela perfusão. Os gases (CO) que têm velocidade

de equilíbrio ar/sangue baixa são limitados pela difusão. Sob condições normais, o transporte de O_2 é limitado pela perfusão, mas pode ser limitado pela difusão em algumas situações.

3. A D_{LCO} é medida clássica das capacidades de difusão da membrana alvéolo-capilar. Essa medida é útil no diagnóstico das doenças pulmonares restritivas, como a fibrose pulmonar intersticial, e na distinção entre a bronquite crônica e o enfisema.
4. O principal mecanismo de transporte do O_2 no sangue consiste na ligação desse gás à Hb nos glóbulos vermelhos. Já o CO_2 é transportado pelos glóbulos vermelhos na forma de HCO_3^-.
5. A hipóxia tecidual ocorre quando o tecido recebe quantidade insuficiente de O_2 para manter o metabolismo aeróbico em níveis normais.
6. A reação reversível do CO_2 com a H_2O, produzindo H_2CO_3 que em seguida se dissocia formando HCO_3^- e H^+, é catalisada pela enzima anidrase carbônica nos glóbulos vermelhos e é a principal via para a produção de HCO_3^-.
7. A curva de dissociação do CO_2 do sangue é linear e está diretamente relacionada à P_{CO_2}. A P_{CO_2} só depende da ventilação alveolar e da produção de CO_2.
8. A curva de dissociação do O_2 tem a forma de S. No platô (P_{O_2} acima de 60 mmHg) o aumento ou a diminuição da P_{O_2} tem, apenas, leve efeito sobre a saturação da Hb que, nessa região, varia de 100 a 60 mmHg. Isso garante que a saturação da Hb seja adequada em ampla faixa de variação da P_{O_2}.
9. A reação que transforma CO_2 em HCO_3^- desempenha papel decisivo na regulação dos íons H^+ e na manutenção do balanço ácido-básico do organismo.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 24

Controle da Respiração

Respiramos sem pensar, e podemos modificar nosso padrão de respiração e, até mesmo, prender a respiração. O controle ventilatório, discutido neste capítulo, inclui a geração e a regulação do ritmo da respiração, pelo centro respiratório do tronco cerebral, e sua modificação pela informação gerada pelos centros cerebrais superiores e receptores sistêmicos. A função da respiração, do ponto de vista mecânico, é minimizar o trabalho, e do ponto de vista fisiológico, é a manutenção dos gases sanguíneos e, mais especificamente, regular a P_{CO_2} arterial. Outra função da respiração é a de manter o balanço ácido-básico no cérebro pela regulação da P_{CO_2} arterial. A respiração automática começa ao nascimento. No útero, a placenta, e não os pulmões, é o órgão responsável pela troca de gases do feto. Suas microvilosidades interdigitam com a circulação uterina materna, e o transporte de O_2 e a remoção de CO_2 do feto ocorrem por difusão passiva, por meio da circulação materna.

CONTROLE VENTILATÓRIO: VISÃO GERAL

Existem quatro principais sítios de controle da ventilação: (1) o **centro do controle respiratório,** (2) os **quimiorreceptores centrais,** (3) os **quimiorreceptores periféricos** e (4) os **receptores mecânicos pulmonares/nervos sensoriais.** O centro do controle respiratório está situado no bulbo (medula oblongata) do tronco cerebral, e é composto de múltiplos núcleos que geram e modificam o ritmo ventilatório básico. O centro consiste em duas partes principais: (1) o gerador de padrão ventilatório, que gera o padrão rítmico, e (2) o integrador, que controla a geração do padrão, processa as informações geradas por centros cerebrais superiores e pelos quimiorreceptores e controla a frequência e a amplitude do padrão ventilatório. Essas informações, chegadas ao integrador, geradas por centros cerebrais superiores, incluem o córtex cerebral, o hipotálamo, a amídala, o sistema límbico e o cerebelo.

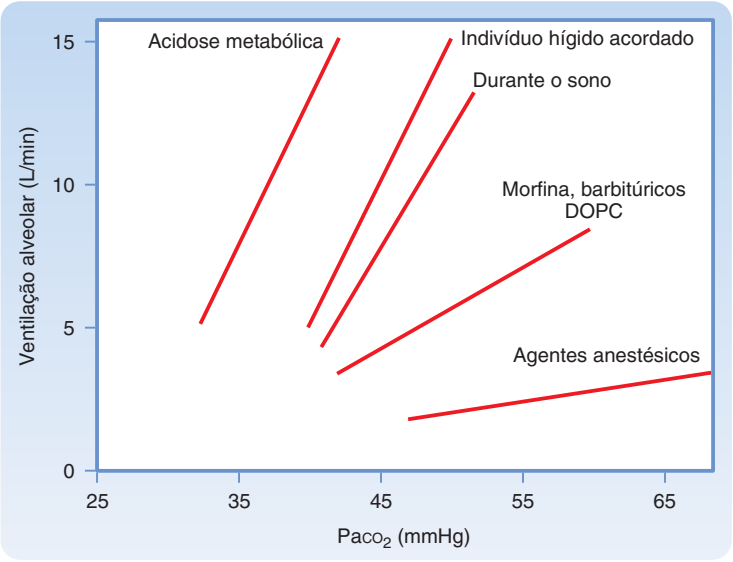
Os quimiorreceptores centrais estão situados, no sistema nervoso central, logo abaixo da superfície ventrolateral do bulbo. Esses quimiorreceptores centrais detectam a variação da P_{CO_2} e do pH dos fluidos intersticiais, no tronco cerebral, e modulam a ventilação. Quimiorreceptores periféricos estão localizados em células especializadas do arco aórtico **(corpos aórticos)** e da bifurcação das artérias carótidas internas e externas **(corpos carotídeos),** no pescoço. Os quimiorreceptores periféricos detectam a P_{O_2}, a P_{CO_2} e o pH do sangue arterial, e enviam essa informação para o núcleo integrador do bulbo pelos nervos vago e pelos nervos do seio carotídeo, ramos do nervo glossofaríngeo. A estimulação dos mecanorreceptores pulmonares e dos nervos sensoriais, em resposta ao insuflar dos pulmões ou às substâncias irritantes ou à liberação de mediadores locais, nas vias aéreas, modifica o padrão ventilatório.

Os feixes nervosos que vão do centro do controle respiratório até neurônios motores, localizados no corno anterior da medula espinal, controlam os músculos da respiração e determinam o padrão rítmico automático respiratório. Neurônios motores, localizados na região cervical da medula, controlam a atividade do diafragma pelos **nervos frênicos,** enquanto outros neurônios motores, localizados na região torácica da medula, controlam os músculos intercostais e acessórios da respiração.

Em contraste com a respiração automática, a respiração voluntária não passa pelo centro do controle respiratório no tronco cerebral. A atividade neural, responsável pelo controle da respiração voluntária, se origina no córtex motor e vai diretamente para os neurônios motores na coluna espinal pelos **tratos córtico-espinais.** Os neurônios motores para os músculos respiratórios constituem o último nível de integração para o controle da respiração voluntária (trato córtico-espinal) e automático (tratos ventro-laterais). O controle voluntário desses músculos compete com as influências automáticas no nível dos neurônios motores espinhais, e essa competição pode ser demonstrada quando se prende a respiração. No início, o controle voluntário governa os neurônios motores espinais. Porém, ao se continuar prendendo a respiração o controle ventilatório automático eventualmente se sobrepõe ao esforço voluntário e limita sua duração. Os neurônios motores também inervam músculos da via aérea superior por meio dos nervos cranianos. Esses neurônios estão localizados no bulbo (medula oblongata), próximos ao centro do controle respiratório. Quando ativados, dilatam a faringe e as grandes vias aéreas no início da respiração.

RESPOSTA AO CO_2

A ventilação é regulada pela P_{CO_2}, pela P_{O_2} e pelo pH do sangue arterial. A P_{CO_2} arterial é o mais importante desses reguladores. A frequência e a amplitude da respiração são controladas para manter a P_{aCO_2} próxima de 40 mmHg. Em indivíduo hígido e acordado ocorre aumento linear da ventilação quando a P_{CO_2} arterial atinge ou excede 40 mmHg (Fig. 24-1). As variações da P_{aCO_2} são detectadas por quimiorreceptores periféricos e centrais que transmitem a informação para os centros respiratórios do bulbo (medula oblongata). Em seguida, o centro de controle respiratório regula a ventilação-minuto e, assim, mantém a P_{CO_2} arterial dentro dos valores normais. Quando a P_{AO_2} é normal a ventilação aumenta, aproximadamente, 3 L/min, para cada milíme-



● **Figura 24-1.** A relação entre a P_{aCO_2} e a ventilação alveolar em indivíduo hígido acordado, durante o sono, após a ingestão de narcóticos, sob anestesia geral e na presença de acidose metabólica. Tanto as curvas de resposta (sensibilidade) quanto a posição das curvas de resposta (limiar, o ponto onde a curva cruza o eixo x) estão modificadas, indicando alterações nas respostas ventilatórias e nos limites da resposta.

tro de aumento da P_{aCO_2}. A resposta ao aumento da P_{ACO_2} fica ainda mais aumentada quando a P_{aO_2} é baixa (Fig. 24-2). Quando a P_{aO_2} está diminuída a ventilação é maior, independentemente do valor da P_{ACO_2}, e no caso de aumento da P_{ACO_2} esse aumento da ventilação fica exacerbado (a curva é mais inclinada).

A curva da resposta ventilação-minuto como função do CO_2 inspirado é chamada de resposta ventilatória ao CO_2 e é teste da sensibilidade a esse gás. É importante reconhecer que essa reação é amplificada pelos baixos níveis de O_2 (Fig. 24-2, *B*). Ocorre aumento da atividade com níveis baixos de O_2 porque diferentes mecanismos são responsáveis pela detecção dos níveis da P_{O_2} e P_{CO_2} pelos quimiorreceptores periféricos. Assim, a ocorrência de hipercapnia ou de hipoxemia (normalmente chamada de asfixia, quando ambas as alterações estão presentes) tem efeito aditivo na informação, enviada por quimiorreceptores, e no estímulo ventilatório resultante.

A pulsão ventilatória ou resposta às variações da P_{CO_2} pode ser reduzida com a utilização de hiperventilação e também de fármacos como a morfina, os barbitúricos e os agentes anestésicos, que deprimem o centro do controle respiratório e diminuem a resposta ventilatória ao CO_2 e ao O_2 (Fig. 24-1). Nessas circunstâncias, o estímulo não consegue ativar adequadamente os neurônios motores que inervam os músculos da respiração. Ela também é deprimida durante o sono.

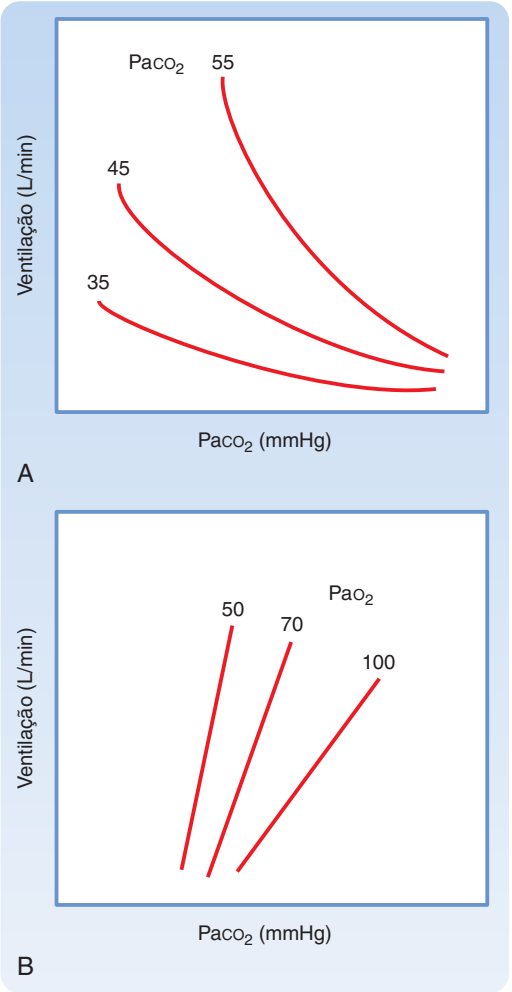
Além disso, a resposta ventilatória às mudanças da P_{CO_2} fica diminuída e o trabalho respiratório aumenta, o que pode ocorrer em indivíduos portadores de doença obstrutiva pulmonária crônica (DOPC) (Fig. 24-1). Isso ocorre, principalmente, porque o estímulo neural enviado pelo centro respiratório é menos eficiente em promover a ventilação, devido à limitação mecânica própria da ventilação.

CONTROLE VENTILATÓRIO: DETALHES

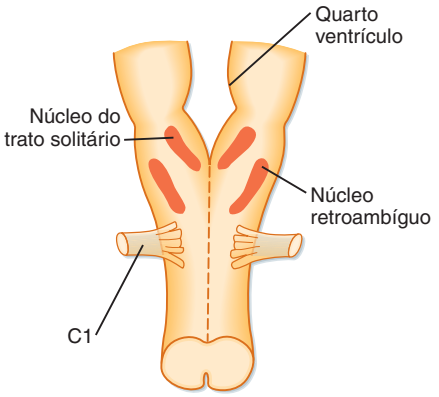
O Centro de Controle Respiratório

Quando o encéfalo é experimentalmente seccionado em um ponto entre o bulbo e a ponte a periodicidade respiratória é mantida, demonstrando que a ritmicidade inerente à respiração é originada no bulbo. Apesar de nenhum grupo específico de neurônios no bulbo ter sido identificado como o "marca-passo" respiratório, dois núcleos distintos estão envolvidos na geração do padrão respiratório (Fig. 24-3). Um deles é o **grupo respiratório dorsal** (GRD), composto de células do **núcleo do trato solitário,** localizado na região dorsomedial do bulbo. Células do GRD recebem aferentes do 9º e 10º nervos cranianos, originados nas vias aéreas e no pulmão, e acredita-se que constituem a estação de processamento intracraniano inicial desses estímulos aferentes. O segundo grupo de células bulbadas é o **grupo respiratório ventral** (GRV), localizado na região ventrolateral do bulbo. O GRV é composto de células de três núcleos: da **porção rostral do núcleo retrofacial,** da **porção caudal do núcleo retroambíguo** e do **núcleo para-ambíguo.** O GRV contém neurônios inspiratórios e expiratórios. O núcleo retrofacial e as células caudais do núcleo retroambíguo estão ativos durante a expiração, enquanto as células rostrais do núcleo retroambíguo estão ativas durante a inspiração. O núcleo para-ambíguo tem neurônios inspiratórios e expiratórios que, por meio do nervo vago, inervam os músculos laríngeos e faríngeos. Estímulos originados nessas células têm efeito excitatório em algumas células e inibitório em outras.

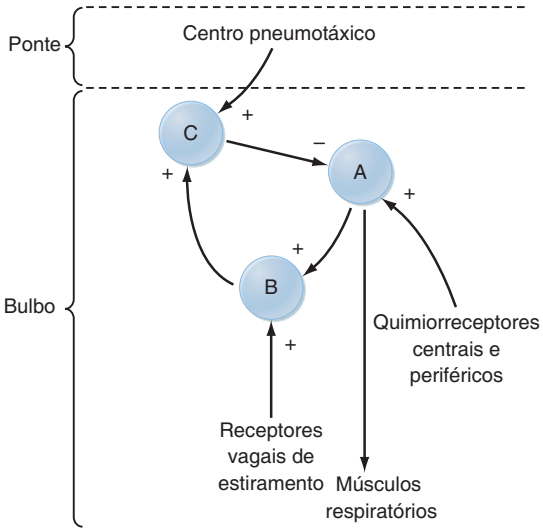
No nível do centro de controle respiratório a inspiração e a expiração ocorrem em três fases — uma inspiratória e duas expiratórias (Fig. 24-4). A inspiração começa com aumento repentino da descarga das células do núcleo do trato solitário, do núcleo retroambíguo e do núcleo para-ambíguo, seguido por aumento uniforme em rampa da frequência das descargas durante a inspiração. Isso leva à contração progressiva dos músculos respiratórios durante a respiração automática. Ao final da inspiração, evento de desligamento (*off-switch*) resulta em diminuição acentuada da descarga neuronal, e começa a expiração. No início da expiração (fase I da expiração), um aumento paradoxal da descarga neuronal inspiratória diminui a velocidade da fase expiratória ao aumentar o tônus dos músculos inspiratórios e a descarga neuronal expiratória. Essa descarga



● **Figura 24-2.** Os efeitos da hipóxia **(A)** e da hipercapnia **(B)** na ventilação, enquanto a pressão parcial do outro gás respiratório varia. **A,** Sob qualquer $Paco_2$ a ventilação aumenta cada vez mais, quando a Pao_2 cai. Quando a $Paco_2$ pode diminuir (como em condições normais) durante a hipóxia a respiração é pouco estimulada até a Po_2 atingir menos que 60 mmHg. A resposta à hipóxia é mediada pelos quimiorreceptores dos corpos carotídeos. **B,** A sensibilidade da resposta ventilatória ao CO_2 é aumentada pela hipóxia.



● **Figura 24-3.** O centro de controle respiratório está situado no bulbo (a porção mais primitiva do cérebro). Os neurônios ocorrem principalmente em duas áreas, chamadas de núcleo do trato solitário e núcleo retroambíguo.



● **Figura 24-4.** O diagrama do circuito básico do controlador ventilatório do tronco cerebral. Os sinais nos principais estímulos enviados *(setas)* pelos grupos neuronais indicam se o estímulo é excitatório (+) ou inibitório (–). O grupo A envia estímulos inspiratórios tônicos para os músculos da respiração. O grupo B é estimulado pelo grupo A e envia estímulos adicionais aos músculos da respiração, e o grupo B estimula o grupo C. Outros grupos cerebrais estimulam o grupo C (estímulo inibitório inspiratório), que envia impulsos inibitórios para o grupo A. Informação aferente (*feedback*) de vários sensores atua em diferentes locais: quimiorreceptores atuam no grupo A e fibras sensoriais intrapulmonares atuam, via nervo vago, no grupo B. O centro pneumotáxico na região anterior da ponte recebe informação do córtex cerebral e modula o grupo C.

inspiratória diminui até cessar completamente na fase II da expiração. Apesar de diferentes neurônios do GRD e GRV estarem envolvidos na ventilação, cada tipo celular parece ter função específica. Por exemplo, o **reflexo de Hering-Breuer** é um reflexo inspiratório inibitório originado em receptores de estiramento aferentes, localizados nos músculos lisos das vias aéreas. O aumento da insuflação do pulmão estimula esses receptores de estiramento e resulta em expiração precoce pela estimulação dos neurônios associados à fase de desligamento inibitório do controle dos músculos inspiratórios. Assim, a respiração rítmica depende de controle respiratório contínuo (tônico), mediado pelo GRD, e de controle expiratório intermitente (dividido em fases) realizado pelo cérebro, tálamo, nervos craniais e tratos sensoriais ascendentes da medula espinal.

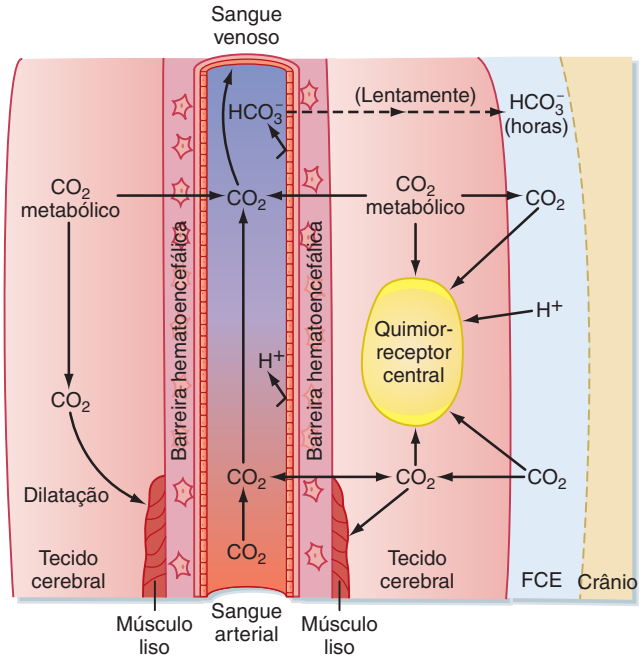
Quimiorreceptores Centrais

O quimiorreceptor é um receptor que responde à variação da composição química do sangue ou de qualquer outro fluido a seu redor. Quimiorreceptores centrais são células especializadas na superfície ventrolateral do bulbo. Os quimiorreceptores são sensíveis ao pH do fluido extracelular que os banha. Como o fluido extracelular está em contato com o líquido cérebro-espinal

(FCE), as variações do pH do FCE afetam a ventilação por atuarem nesses receptores.

O FCE é um ultrafiltrado do plasma secretado continuamente pelo **plexo coroide** e reabsorvido pelas vilosidades aracnoides. Por estar em contato com o fluido extracelular cerebral sua composição é influenciada pela atividade metabólica das células a seu redor e pela composição sanguínea. Apesar de o FCE ter origem no plasma suas composições não são iguais, devido à existência da **barreira hemato-encefálica** entre os dois (Fig. 24-5). A barreira hemato-encefálica é composta de células endoteliais, por músculo liso e pelas **membranas pia-máter** e **aracnoide,** e ela regula a troca de íons entre o sangue e o FCE. Além disso, o plexo coroide também determina a composição iônica do CFE pelo transporte de íons para dentro e para fora deste. A barreira hemato-encefálica é relativamente impermeável aos íons H^+ e HCO_3^-, mas é muito permeável ao CO_2. Assim, a P_{CO_2} no FCE é diretamente proporcional à tensão da P_{CO_2} arterial. O CO_2 também é produto metabólico das células cerebrais. Consequentemente, a P_{CO_2} do FCE em geral é alguns mmHg maior do que a do sangue arterial, e seu pH é pouco mais ácido (7,33) que o do plasma (Tabela 24-1).

Quando ocorrem variações da P_{CO_2} arterial devido à modificação do pH mecanismos de homeostasia são ativados, fazendo com que o valor do pH volte ao normal. A barreira hemato-encefálica regula o pH do FCE pelo ajuste da composição iônica e da $[HCO_3^-]$ do FCE. Porém, essas variações na $[HCO_3^-]$ do FCE ocorrem lentamente, em período de várias horas, enquanto as modificações da P_{CO_2} do FCE podem ocorrer em minutos.



● **Figura 24-5.** CO_2 e a barreira hemato-encefálica. O CO_2 arterial atravessa a barreira hemato-encefálica e é rapidamente equilibrado com o CO_2 do FCE. Íons H^+ e HCO_3^- atravessam a barreira lentamente. O CO_2 arterial se combina com o CO_2 metabólico para dilatar os músculos lisos. Quando comparado com o sangue arterial, o pH do FCE é mais baixo e a P_{CO_2} é mais alta, e ocorre pouco tamponamento por proteínas.

NO NÍVEL CELULAR

A **equação de Henderson-Hasselbalch** relaciona o pH do FCE à $[HCO_3^-]$:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{\alpha \cdot P_{CO_2}}$$

onde α é o coeficiente de solubilidade (0,03 mmol/L/mmHg) e pK é o logaritmo negativo da constante de dissociação do ácido carbônico (6,1). A equação de Henderson-Hasselbalch demonstra que o aumento da P_{CO_2} do FCE irá diminuir o pH do FCE em qualquer $[HCO_3^-]$. A queda do pH irá estimular os quimiorreceptores centrais e, assim, aumentar a ventilação. Portanto, o CO_2 sanguíneo regula a ventilação por meio de seus efeitos no pH do FCE. A hiperventilação resultante reduz a P_{CO_2} do sangue, assim como a do FCE, e o seu pH retorna ao valor normal. Além disso, a vasodilatação cerebral acompanha o aumento da P_{CO_2} arterial, o que aumenta a difusão de CO_2 para o FCE. Em contraste, o aumento na $[HCO_3^-]$ do FCE vai aumentar o pH do FCE em qualquer P_{CO_2}.

Portanto, para compensar inteiramente as variações do pH do FCE são necessárias horas.

Quimiorreceptores Periféricos

Os **corpos aórticos** e **carotídeos** são quimiorreceptores periféricos que respondem às variações da P_{O_2} (e não à quantidade de O_2) da P_{CO_2} e do pH arteriais, e transmitem informação aferente para o centro de controle respiratório. Os quimiorreceptores periféricos são os únicos que respondem às alterações da P_{O_2}. Eles também são responsáveis por aproximadamente 40% da resposta ventilatória ao CO_2. Esses quimiorreceptores são estruturas pequenas e muito vascularizadas. Eles consistem em células tipo I **(glomus),** ricas em mitocôndrias e retículo endoplasmático. Também contêm vários tipos de grânulos citoplasmáticos (vesículas sinápticas), com diferentes neurotransmissores, incluindo dopamina, acetilcolina, norepinefrina e neuropeptídeos. Fibras nervosas aferentes fazem sinapses com as células do tipo I e transmitem informação ao tronco cerebral por meio do nervo do seio carotídeo (corpo carotídeo) e do nervo vago (corpo aórtico). Células do tipo I são as responsáveis, principalmente, pela detecção da P_{O_2}, do P_{CO_2} e do pH. Em resposta às baixas da P_{O_2} (mesmo que pequenas), ocorre aumento da descarga do quimiorreceptor, o que aumenta a respiração. A resposta é

● **Tabela 24-1. Valores Normais da Composição do Fluido Cérebro-Ventricular e do Sangue Arterial**

	FCE	Arterial
pH	7,33	7,40
P_{CO_2} (mmHg)	44	40
HCO_3^- (mEq/L)	22	24

NA CLÍNICA

Imagine que você está em um avião, voando de Nova Iorque para Denver. A pressão barométrica em Nova Iorque é aproximadamente de 760 mmHg, enquanto nas montanhas que rodeiam Denver, no Colorado, é de 600 mmHg. A P_{O_2} do sangue arterial, no nível do mar, é de cerca de 95 mmHg (utilizando a equação do ar alveolar [Capítulo 22], a P_{AO_2} = [(760 – 47) × 0,21] – [40/0,8] = 100 mmHg. Se a diferença da P_{O_2} alvéolo-arterial [AaD_{O_2}] é de 5 mmHg; a P_{aO_2} = 100 – 5 = 95 mmHg). No FCE o pH seria de cerca de 7,33, a P_{CO_2} seria de 44 mmHg (P_{CO_2} arterial + CO_2 produzido pelo metabolismo das células cerebrais) e o HCO_3^- seria aproximadamente de 22 mEq/L.

Quando você chega às montanhas ocorre queda abrupta da P_{IO_2} (P_{IO_2} = [600 – 47] × 0,21 = 116 mmHg) e diminuição do O_2 alveolar e arterial (P_{AO_2} = 116 – [40/0,8] = 66 mmHg; P_{aO_2} = 61 mmHg, presumindo que não ocorreu alteração da AaD_{O_2}). Essa queda no O_2 arterial estimula os quimiorreceptores periféricos e, assim, aumenta a ventilação. Esse aumento da ventilação diminui a P_{CO_2} e eleva o pH arterial. O resultado desse aumento na ventilação é o de minimizar a hipoxemia, pelo aumento da P_{AO_2}. (Por exemplo, admita que o valor da P_{ACO_2} diminua para 30 mmHg. Logo, P_{AO_2} = [(600 – 47) × 0,21] – [30/0,8] = 78 mmHg, aumento de 12 mmHg da P_{AO_2})

A queda da P_{CO_2} arterial também diminui a P_{CO_2} do FCE. Já que a [HCO_3^-] não se altera, o pH do FCE aumenta. Esse aumento do pH do FCE atenua a frequência das descargas provenientes dos quimiorreceptores centrais e diminui sua contribuição para o controle ventilatório. Durante as próximas 12 a 36 horas a [HCO_3^-] no FCE diminui devido à atuação de proteínas transportadoras ácido-básicas na barreira hemato-encefálica. Consequentemente, o pH do FCE volta ao normal. Os estímulos vindos dos quimiorreceptores centrais aumentam, bem como a ventilação-minuto. Ao mesmo tempo em que a [HCO_3^-] no FCE diminui, o HCO_3^- é gradualmente excretado pelos rins. Isso resulta em retorno gradual do pH arterial ao normal. A estimulação de quimiorreceptores periféricos aumenta à medida que o pH arterial volta ao normal (quimiorreceptores periféricos são inibidos pelos altos valores do pH arterial). Enfim, dentro de 36 horas da sua chegada nas montanhas a ventilação-minuto aumenta significativamente. Essa resposta "lenta" é mais intensa do que o efeito imediato da hipoxemia na ventilação. Esse aumento adicional da ventilação ocorre devido à atuação dos quimiorreceptores centrais e periféricos. Assim, ao término do final de semana tanto o pH arterial quanto o do FCE estão próximos de seus níveis normais; a ventilação-minuto está aumentada, e as P_{O_2} e P_{CO_2} arteriais estão diminuídas.

Agora você está voltando para Nova Iorque. Ao pousar, a P_{O_2} inspirada retorna ao normal e o estímulo hipóxico à ventilação é removido. A P_{O_2} arterial volta ao normal, e a estimulação dos quimiorreceptores periféricos à ventilação diminui. Isso aumenta a [CO_2] arterial até níveis normais, o que, por sua vez, aumenta a [CO_2] do FCE. Esse aumento está associado à queda do pH do FCE, já que sua [HCO_3^-] diminui e a ventilação é aumentada. Durante as próximas 12 a 36 horas, transportadores ácido-básicos, na barreira hemato-encefálica, carreiam HCO_3^- para o FCE, e o pH desse fluido gradualmente retorna ao normal. Paralelamente, o pH sanguíneo diminui enquanto a P_{CO_2} arterial aumenta, porque a [HCO_3^-] arterial diminui. Isso estimula quimiorreceptores periféricos, e a ventilação-minuto continua aumentada. Dentro das próximas 12 a 36 horas o rim aumenta a [HCO_3^-] sanguínea (Capítulo 36), e o pH arterial volta ao normal, bem como a ventilação-minuto.

grande quando o valor da P_{O_2} arterial atinge 75 mmHg ou menos. Assim, a ventilação é regulada pelas variações no pH arterial e no FCE pelos efeitos que causa nos quimiorreceptores periféricos e contrais (Fig. 24-6).

Mecanorreceptores Pulmonares

Parede Torácica e Reflexos Pulmonares

Muitos reflexos originados na parede torácica e nos pulmões afetam a ventilação e os padrões ventilatórios (Tabela 24-2). O **reflexo inibitório-inspiratório de Hering-Breuer** é estimulado pelo aumento do volume pulmonar, especialmente os associados a um aumento da frequência ventilatória e do volume corrente. O reflexo de estiramento é mediado por fibras vagais, e quando ocorre produz o término da inspiração pela estimulação de neurônios inibitórios no bulbo. Esse reflexo é inativado durante a respiração calma e parece ser muito importante em recém-nascidos. A estimulação de receptores nasais ou faciais com água fria inicia o **reflexo do mergulho.** Quando ele é induzido ocorre **apneia**, ou cessação da respiração, e bradicardia. Esse reflexo impede que a água seja aspirada durante os estágios iniciais do afogamento. A ativação de receptores no nariz é responsável pelo reflexo do espirro.

O **reflexo de fungar** ou de **aspiração** pode ocorrer pela estimulação de receptores mecânicos na nasofaringe e na faringe. É um esforço inspiratório forte e de curta duração que leva o conteúdo da nasofaringe para a faringe, onde pode ser deglutido ou expelido. Os receptores mecânicos responsáveis pelo reflexo de fungar também são importantes na deglutição pela inibição da respiração, causando o fechamento da laringe. Somente recém-nascidos podem respirar e deglutir simultaneamente, o que permite ingestão mais rápida de nutrientes.

A laringe contém receptores superficiais e profundos. A ativação dos receptores superficiais resulta em apneia, tosse e movimentos expiratórios que impedem que o trato respiratório inferior aspire conteúdo estranho. Os receptores profundos estão localizados nos

Tabela 24-2. Reflexos e Nervos Sensoriais no Trato Respiratório

Reflexo	Estímulos	Localização do Órgão-Alvo	Tipo de Receptor
Reflexo de insuflação de Hering-Breuer Reflexo de desinsuflação de Hering-Breuer Broncodilatação Taquicardia Hiperpneia	Insuflação do pulmão	Células do músculo liso das vias aéreas	Receptor vagal, mielinizado, de adaptação lenta
Tosse Secreção de muco Broncoconstrição Reflexo de desinsuflação de Hering-Breuer	Hiperinsuflação do pulmão Agentes endógenos e exógenos Histamina Prostaglandinas	Células epiteliais entre as vias aéreas	Receptores vagais mielinizados, de adaptação rápida (receptores irritantes)
Apneia seguida de taquipneia Broncoconstrição Bradicardia Hipotensão Secreção de muco	Hiperinsuflação exacerbada Agentes endógenos e exógenos Capsaicina Fenilbiguanida Histamina Bradicinina Serotonina Prostaglandinas	Espaço intersticial pulmonar Próximo à circulação pulmonar Próximo à circulação brônquica	Receptores vagais não-mielinizados, com término em fibras C (receptores J)

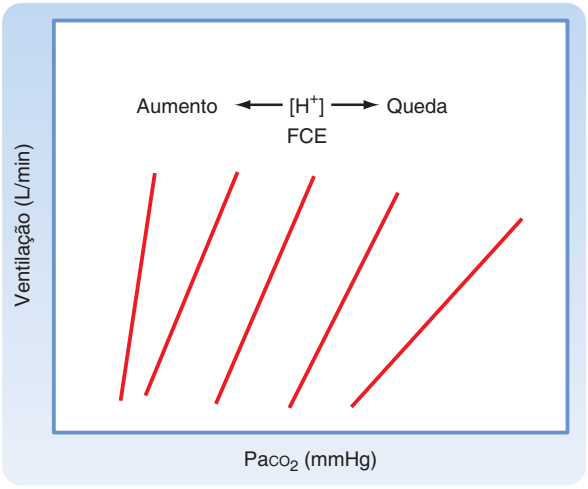


Figura 24-6. A resposta ventilatória à P_{CO_2} é afetada pela $[H^+]$ no FCE e no fluido intersticial do tronco cerebral. Durante acidose metabólica crônica (p. ex., cetoacidose diabética) a $[H^+]$ no FCE está aumentada e a resposta ventilatória à P_{CO_2} também (curva mais íngreme). Inversamente, durante a alcalose metabólica (condição relativamente incomum) a $[H^+]$ no FCE está diminuída, e a resposta ventilatória à P_{CO_2} também (curva reduzida). As posições das linhas de resposta também estão alteradas, indicando limiares alterados da resposta.

músculos esqueléticos da laringe e controlam a ativação de fibras musculares, bem como outros músculos esqueléticos.

Receptores Sensoriais e Reflexos

Existem três tipos principais de receptores sensoriais situados na árvore traqueo-brônquica. Eles respondem a vários estímulos e resultam em alteração das propriedades mecânicas pulmonares, alterações no padrão respiratório e no desenvolvimento de sintomas respiratórios. **Receptores de irritação** na traqueia e nas grandes vias aéreas são estimulados pela inalação de pó, de gases nocivos ou de fumaça de cigarro. Eles transmitem informações por meio de fibras aferentes vagais mielinizadas. A estimulação desses receptores resulta em aumento da resistência das vias aéreas, apneia reflexa e tosse. Eles também são conhecidos como **receptores de estiramento pulmonares de adaptação rápida.** Os **receptores de estiramento pulmonares de adaptação lenta** respondem a estímulos mecânicos, e são ativados pela insuflação pulmonar. Eles também transmitem informação pelas fibras aferentes vagais mielinizadas. O aumento do volume pulmonar, em indivíduos com doença pulmonária obstrutiva, estimula esses receptores de estiramento pulmonares e retarda o início do próximo esforço inspiratório. Isso explica o longo e demorado esforço expiratório em pessoas que têm a doença. É essencial minimizar a compressão das vias aéreas expiratórias nesses pacientes. Por fim, receptores sensoriais especializados, localizados no parênquima pulmonar, respondem a estímulos químicos ou mecânicos no interstício do pulmão. Esses receptores são chamados de **justamedulares** ou **receptores J.** Eles transmitem seus impulsos aferentes por fibras vagais C não-mielinizadas. Podem ser responsáveis pela sensação de **dispneia** (perda de fôlego anormal) e pelos padrões ventilatórios breves e superficiais que ocorrem quando existe edema intersticial pulmonar ou em alguns casos de inflamação pulmonar.

Os **receptores somáticos** também estão situados nos músculos intercostais, nas articulações das costelas, nos músculos acessórios da respiração e nos tendões, e respondem a variações do comprimento e da tensão dos músculos respiratórios. Apesar de não controlarem diretamente a respiração, coletam informações a respeito do volume pulmonar e participam do término da inspiração. São especialmente importantes em indivíduos com aumento da resistência das vias aéreas e diminuição da flexibilidade pulmonar, já que podem aumentar a força muscular durante a inspiração ou a expiração. Receptores somáticos também ajudam a minimizar a distorção da parede torácica em recém-nascidos, cuja caixa torácica é muito flexível.

EXERCÍCIO

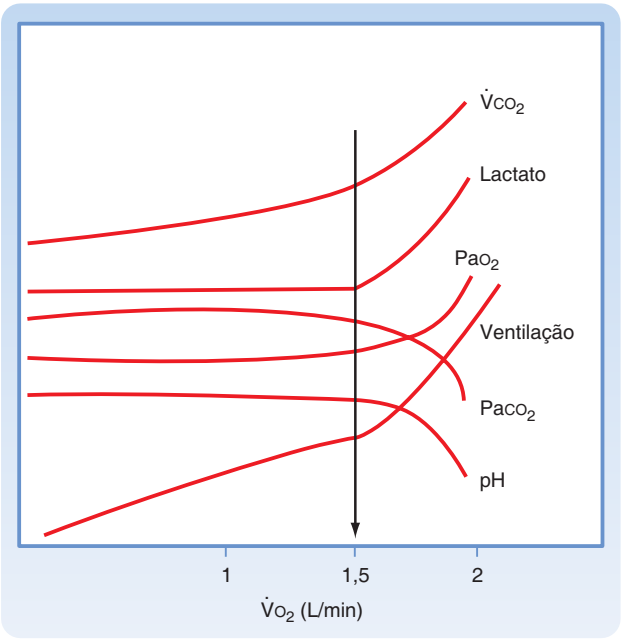
A capacidade de se exercitar depende da capacidade dos sistemas cardíaco e respiratório de aumentar a entrega de O_2 aos tecidos e da retirada de CO_2 do organismo. A ventilação aumenta imediatamente após o início

do exercício, e esse aumento da ventilação-minuto é quase igual ao aumento de consumo de O_2 e da produção de CO_2 que ocorre no exercício (Fig. 24-7). A ventilação está linearmente relacionada com a produção de CO_2 e com o consumo de O_2 em níveis baixos a moderados de exercício (Fig. 24-7). Durante um exercício muito intenso o indivíduo em forma pode atingir consumo de O_2 de 4 L/min com volume-minuto de 120 L/min, quase 15 vezes mais do que no repouso.

A atividade física é impressionante devido à não-ocorrência de alterações significativas dos níveis dos gases sanguíneos. Exceto no exercício muito intenso, alterações da P_{CO_2} e P_{O_2} arteriais, durante a atividade física, são mínimas. O pH arterial se mantém em níveis normais durante o exercício moderado. Durante o exercício intenso o pH arterial começa a diminuir, à medida que o ácido láctico é liberado pelos músculos devido ao metabolismo anaeróbico. Essa queda do pH arterial estimula a ventilação, que estava desproporcional à intensidade do exercício. O nível de exercício em que a acidose (láctica) metabólica sustentada tem início é chamado de **limiar anaeróbico** (Fig. 24-7).

ANORMALIDADES DO CONTROLE DA RESPIRAÇÃO

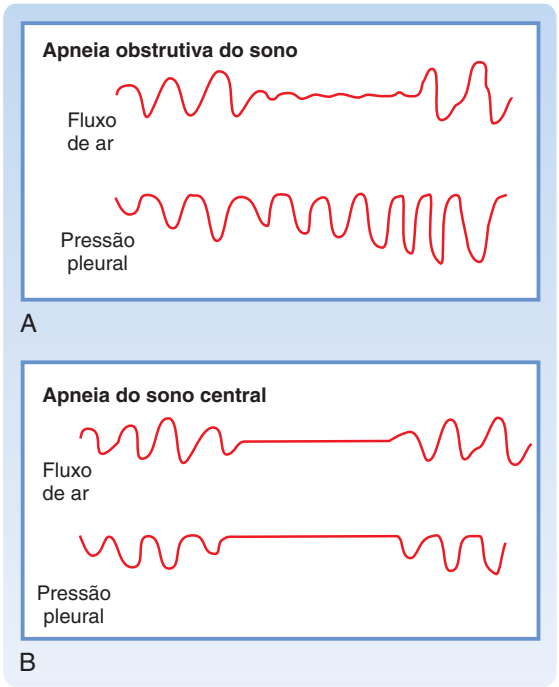
Alterações do padrão respiratório podem ocorrer por causas primárias e secundárias. Durante o sono aproximadamente um terço dos indivíduos normais tem breves episódios de apneia ou de hipoventilação, que não têm efeitos significativos na P_{O_2} ou na P_{CO_2} arterial. A apneia normalmente dura menos que 10 segundos e ocorre nos estágios mais leves de sono de ondas lentas e de movimentos rápidos dos olhos (REM, *rapid eye movement*). Nas síndromes de **apneia do sono** a duração da apneia é anormalmente prolongada, e modifica a P_{O_2} e a P_{CO_2} arteriais. Existem duas principais categorias de apneia do sono (Fig. 24-8). A primeira é a **apneia**



● **Figura 24-7.** Consumo de O_2 ($\dot{V}_{O_2}$) como função das alterações metabólicas que ocorrem durante o exercício. O limiar anaeróbico *(seta)* é o ponto onde as variáveis ilustradas se alteram devido à acidose láctica.

NA CLÍNICA

A história clínica de pessoas com **apneia obstrutiva no sono** (AOS) é muito semelhante em todos os pacientes. O cônjuge usualmente relata que o paciente ronca. Esse roncar aumenta, progressivamente, de intensidade e, de repente, para, enquanto o paciente continua a realizar esforços respiratórios vigorosos (Fig. 24-8). O paciente, então, acorda e volta a dormir, continuando esse processo, repetitivamente, por toda a noite. As pessoas com AOS acordam quando a hipoxemia e a hipercapnia arteriais estimulam os quimiorreceptores centrais e periféricos; a respiração é restaurada, por pouco tempo, até que ocorra novo episódio apneico. As pessoas com AOS podem ter centenas desses episódios a cada noite, que interrompem o sono. As complicações da AOS incluem a privação do sono, policitemia, falência cardíaca direita (*cor pulmonale*) e hipertensão pulmonar secundária aos episódios hipóxicos recorrentes. A AOS é comum em pessoas obesas e nas com complacência excessiva da hipofaringe, edema e com anormalidades estruturais, das vias aéreas superiores



● **Figura 24-8.** Os dois principais tipos de apneia do sono. **A,** Na apneia obstrutiva do sono as oscilações na pressão pleural crescem enquanto o nível de CO_2 aumenta. Isso indica que a resistência ao fluxo de ar está alta, como resultado de obstrução nas vias aéreas superiores. **B,** A apneia do sono central é caracterizada por não ocorrer tentativa de respirar, como demonstra a falta de oscilações na pressão pleural.

obstrutiva do sono (ASO). É a mais comum das síndromes de apneia do sono e ocorre quando a via aérea superior (normalmente, a hipofaringe) fecha durante a inspiração. Apesar de ser processo similar ao que acontece durante o ronco, é mais grave, obstrui a via aérea e causa a parada do fluxo de ar.

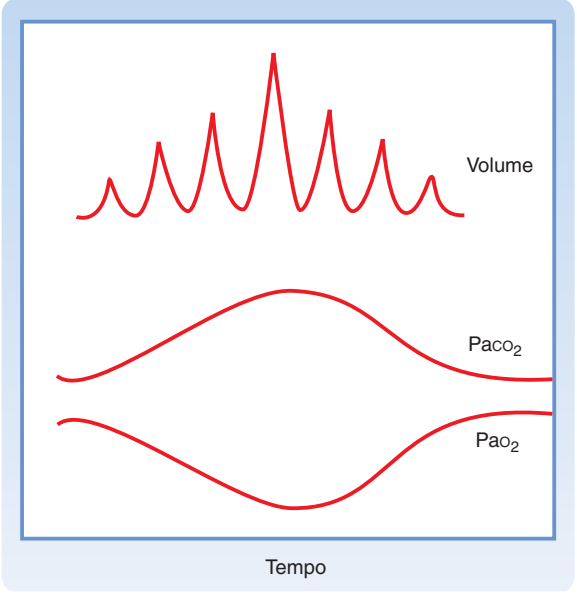
A segunda síndrome de apneia do sono é chamada de **apneia do sono central.** Essa variante da apneia ocorre quando o controle ventilatório dos neurônios motores respiratórios diminui. Os indivíduos com apneia do sono central têm episódios repetidos de apneia a cada noite, durante os quais não realizam qualquer esforço respiratório (Fig. 24-8). O grau de hipercapnia e hipoxemia em indivíduos com apneia do sono central é menor do que o de indivíduos com ASO, mas as mesmas complicações (policitemia etc.) podem ocorrer quando a apneia do sono central é recorrente e grave.

A **ventilação de Cheyne-Stokes** é outra anormalidade do controle ventilatório caracterizada pela variação do volume corrente e da frequência ventilatória (Fig. 24-9). Após período de apneia, o volume corrente e a frequência respiratória aumentam progressivamente durante muitos esforços respiratórios e, depois, diminuem progressivamente até a ocorrência da apneia. Esse padrão respiratório irregular é observado em alguns indivíduos portadores de doenças do sistema nervoso central que tiveram traumatismo craniano e aumento de pressão intracraniana. Também ocorre, ocasionalmente, em indivíduos normais dormindo em grandes altitudes. O mecanismo da respiração de Cheyne-Stokes não é conhecido. Em alguns pacientes parece ser causado por uma lentificação do fluxo sanguíneo cerebral, associado a períodos de grande aumento e diminuição do esforço respiratório que ocorrem devido às respostas às alterações da P_{CO_2}.

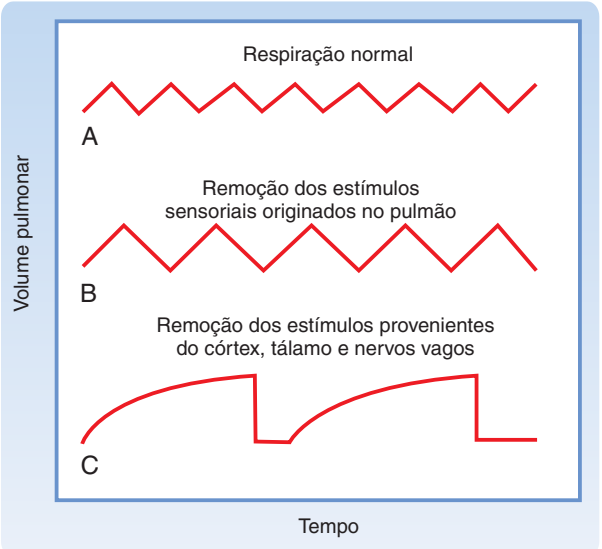
A **respiração apnêustica** é outro padrão respiratório anormal caracterizado por longos períodos de inspiração separados por breves períodos de expiração (Fig. 24-10, *C*). O mecanismo desse padrão ventilatório parece ser a perda das atividades inibitórias da inspiração, resultando no aumento da pulsão inspiratória. O padrão ocorre, ocasionalmente, em indivíduos com lesões do sistema nervoso central.

NA CLÍNICA

Hipoventilação alveolar central (HAC), também conhecida como maldição de Ondina, é uma condição rara na qual a respiração voluntária está intacta, mas existem anormalidades na respiração automática. É a mais grave das síndromes de apneia do sono central. Como resultado, os portadores de HAC conseguem respirar enquanto estiverem acordados. Para esses indivíduos a ventilação mecânica ou, mais recentemente, o marca-passo diafragmático bilateral (parecido com o marca-passo cardíaco) pode salvar suas vidas.



● **Figura 24-9.** Na respiração de Cheyne-Stokes o volume corrente e consequentemente os gases do sangue arterial oscilam. Em geral a respiração de Cheyne-Stokes é sinal de instabilidade vasomotora, particularmente de baixo débito cardíaco.



● **Figura 24-10.** Alguns padrões da respiração. **A,** Respiração normal (aproximadamente 15 ciclos respiratórios/min). **B,** O efeito da remoção dos estímulos sensoriais vindos de diversos receptores pulmonares (principalmente de estiramento) é o prolongamento da duração de cada ciclo respiratório e o aumento do volume corrente para que a ventilação alveolar não seja afetada significativamente. **C,** Quando estímulos do córtex cerebral e do tálamo também são eliminados junto com um bloqueio vagal o resultado é a atividade inspiratória prolongada, interrompida após muitos segundos por expirações curtas (apneuse).

NA CLÍNICA

A **síndrome da morte súbita infantil** (SMSI) é a causa mais comum de morte infantil, no primeiro ano de vida, após o período perinatal. Apesar de sua causa ser desconhecida, anormalidades do controle ventilatório, particularmente da responsividade ao CO_2, são implicadas na doença. Fazer com que as crianças durmam em decúbito dorsal (diminuindo o potencial de reinspiração do CO_2 expirado) diminuiu dramaticamente (mas não extinguiu) a incidência de mortalidade dessa síndrome.

CONCEITOS-CHAVE

1. O controle ventilatório é composto do centro de controle respiratório, de quimiorreceptores centrais, quimiorreceptores periféricos e mecanorreceptores pulmonares/nervos sensoriais. O principal fator que influencia a ventilação é a P_{CO_2} arterial.
2. O centro do controle respiratório é composto pelo grupo respiratório dorsal e pelo grupo respiratório ventral. A respiração rítmica depende de estímulo inspiratório (tônico) contínuo, proveniente do grupo respiratório dorsal, e de estímulo expiratório (dividido em fases) intermitente proveniente do cérebro, do tálamo, dos nervos cranianos e dos tratos sensoriais da medula espinal ascendente. Os quimiorreceptores centrais e periféricos respondem às alterações da P_{CO_2} e do pH. Os quimiorreceptores periféricos (corpos carotídeos e aórticos) são os únicos quimiorreceptores que respondem às variações da P_{O_2}.
3. Hipóxia aguda e hipóxia crônica afetam a respiração de modo diferente, porque na hipóxia crônica os ajustes mais lentos da $[H^+]$ do FCE alteram a sensibilidade ao CO_2.
4. Receptores de irritação protegem o trato respiratório inferior de partículas, vapores químicos e fatores físicos principalmente pela indução de tosse. Receptores J das fibras C, nas unidades respiratórias terminais, são estimulados pela distorção das paredes alveolares (por congestão pulmonar ou edema).
5. As duas anormalidades respiratórias mais importantes são a apneia do sono obstrutiva e a apneia do sono central.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 25

Funções Não Respiratórias do Pulmão

O pulmão tem como principal função as trocas gasosas, mas também se constitui em importante órgão de defesa que protege a parte interna do corpo do mundo externo. Além disso, o pulmão desempenha papel importante no metabolismo. Para lidar com a inalação de substâncias estranhas ubíquas, o sistema respiratório e, em particular, as vias aéreas desenvolveram características estruturais únicas (p. ex., sistema de depuração mucociliar), bem como mecanismos imunes adaptativos e inatos especializados. E como o pulmão recebe o débito cardíaco total, sua posição excepcional permite que atue como regulador metabólico do sangue venoso, antes que entre na circulação sistêmica. Este capítulo apresenta uma visão geral dos sistemas de depuração mucociliar e de defesa imunitária do pulmão, além de descrever as capacidades metabólicas desse órgão.

NA CLÍNICA

A **fibrose cística** (FC) é a doença genética autossômica recessiva, caracterizada pela ocorrência de secreções espessas, pegajosas e desidratadas, nas vias aéreas. Na FC, as mutações que afetam o CFTR, o regulador da condutância transmembranar da fibrose cística, um canal de Cl^-, provocam diminuição da capacidade das células epiteliais das vias aéreas de secretar Cl^- e, assim, de aumentar a absorção de Na^+. Como consequência, ocorre redução do volume do líquido periciliar e a formação de muco espesso que o sistema de depuração mucociliar não consegue remover dos pulmões.

SISTEMA DE DEPURAÇÃO MUCOCILIAR

O sistema de depuração mucociliar protege o aparelho respiratório inferior captando e removendo dos pulmões bactérias e vírus patogênicos inalados, além de material particulado tóxico e não tóxico (p. ex., pólen, cinzas, poeira mineral, esporos de fungos e partículas orgânicas). Esse material particulado é inalado em cada inspiração e precisa ser removido dos pulmões. Os três principais componentes do sistema de depuração mucociliar são: duas camadas líquidas conhecidas como fase sol **(líquido periciliar)** e fase gel **(camada de muco)** e os **cílios,** que estão na superfície das células epiteliais das vias aéreas (Fig. 25-1). Os cílios estão mergulhados no líquido periciliar e apenas suas extremidades estão em contato com o muco. O muco viscoelástico aprisiona o material inalado, enquanto o líquido periciliar aquoso permite que os cílios se movam livremente. Para que a depuração seja efetiva, é necessário que exista atividade ciliar, bem como balanço apropriado entre o líquido periciliar e o muco.

LÍQUIDO PERICILIAR

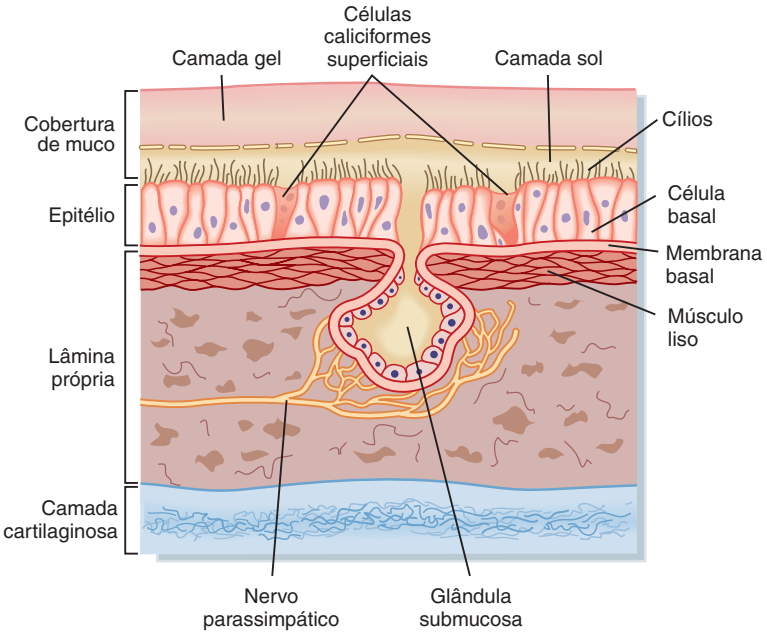
A camada de líquido periciliar é composta de líquido seroso não viscoso, produzido por transporte iônico ativo, realizado pelas células do epitélio colunar ciliado pseudoestratificado que revestem as vias aéreas. Sob condições basais e em resposta à inflamação, vários mediadores estimulam a secreção de Cl^- pelas células epiteliais das vias aéreas. O balanço entre a secreção de Cl^- e a absorção de Na^+ determina o volume e a composição iônica do líquido periciliar e mantém a profundidade desse líquido em cerca de 5 a 6 μm (Fig. 25-1). Quando o transporte de NaCl para o líquido periciliar é estimulado, surge transitoriamente, como resultado da entrada de NaCl, um gradiente osmótico que provoca aumento da entrada de água (*i. e.*, osmose) no líquido. A manutenção da profundidade normal e da composição iônica do líquido periciliar é importante para o batimento rítmico dos cílios e a depuração mucociliar normal.

Camada de Muco

A camada de muco fica sobre a camada de líquido periciliar e é composta de uma mistura complexa de macromoléculas e eletrólitos. Por estar em contato direto com o ar, a camada de muco capta as substâncias inaladas. É constituída predominantemente de água (95% a 97%), tem de 5 a 10 μm de espessura e é descontínua (*i. e.*, existem ilhas de muco). O muco tem baixa viscosidade e propriedades elásticas elevadas e é composto de glicoproteínas, grupos de oligossacarídeos fixados ao esqueleto proteico. Os indivíduos saudáveis produzem cerca de 100 mL de muco por dia.

Células Produtoras de Muco

Quatro tipos de células contribuem para a manutenção do volume e da composição da camada de muco: as **células caliciformes,** as **células mucosas** e as **células serosas,** no interior das glândulas submucosas da árvore traqueobrônquica, e as **células de Clara.** Em cada grupo de cinco ou seis células ciliadas do epitélio respiratório, existe uma célula caliciforme também chamada de célula secretora superficial. É possível encontrar células caliciformes até a quinta divisão traqueobrônquica, mas elas não são mais vistas depois da 12ª divisão. Em muitas doenças, as células caliciformes estão presentes nos níveis mais periféricos da árvore traqueobrônquica. Nesses casos, as vias aéreas menores ficam mais suscetíveis à obstrução por tampões de muco.



● **Figura 25-1.** Revestimento epitelial da árvore traqueobrônquica. Os cílios da célula epitelial localizam-se na camada de líquido periciliar e somente suas extremidades tocam o muco. Intercaladas entre as células epiteliais ciliadas, existem células secretoras (caliciformes) superficiais e glândulas submucosas.

As células caliciformes secretam glicoproteínas neutras e ácidas, ricas em ácido siálico, em resposta a estímulos químicos. Na presença de infecção ou de fumaça de cigarro, ou nos pacientes com bronquite crônica, as células caliciformes podem aumentar de tamanho e de número e secretar copiosas quantidades de muco. A lesão e a infecção alteram as propriedades do muco secretado pelas células caliciformes, aumentando sua viscosidade.

As glândulas submucosas da árvore traqueobrônquica são vistas nas regiões superiores das vias aéreas providas de cartilagem. Elas secretam água, íons e muco para o lúmen das vias aéreas, por meio de ducto ciliado. As células secretoras das glândulas submucosas englobam as células mucosas, localizadas próximo da extremidade distal do ducto, e as células serosas, localizadas na parte mais distal do ducto. Embora esses dois tipos de células secretem muco, a morfologia dessas células e a composição do muco que produzem são bastante distintas (Tabela 25-1). As células mucosas secretam glicoproteínas ácidas, ao passo que as células serosas secretam glicoproteínas neutras e compostos bactericidas, que incluem a **lisozima,** a **lactoferrina** e a **antileucoprotease.** Em algumas doenças, como a bronquite crônica (*i. e.*, a inflamação dos brônquios), as glândulas submucosas aumentam de número e tamanho e podem se estender até os bronquíolos. Isso leva ao aumento da produção de muco, a alterações da composição química do muco (*i. e.*, aumento da viscosidade e diminuição da elasticidade) e à formação de tampões que se traduz clinicamente em obstruções das vias aéreas. A secreção de muco pelas glândulas submucosas traqueobrônquicas está sob controle neural parassimpático (colinérgico), simpático (adrenérgico) e peptidérgico (polipeptídio intestinal vasoativo). Mediadores inflamatórios locais, como a histamina e os metabólitos do ácido araquidônico, também estimulam a produção de muco.

As células de Clara, localizadas no epitélio dos bronquíolos, também contribuem para a composição do muco com a secreção de material não mucinoso que contém carboidratos e proteínas. Essas células participam da regeneração brônquica que ocorre após lesão.

● **Tabela 25-1. Propriedades das Células das Glândulas Submucosas**

	Células Serosas	Células Mucosas
Grânulos	Pequenos, elétron densos	Grandes, elétron lucentes
Glicoproteínas	Neutras Lisozima, lactoferrina	Ácidas
Hormônios	α-adrenégicos > β-adrenérgicos	β-adrenérgicos > α-adrenérgicos
Receptores	Muscarínicos	Muscarínicos
Desgranulação	α-adrenégica Colinérgica Substância P	β-adrenérgica Colinérgica

NA CLÍNICA

O escarro é o muco expectorado. Entretanto, além de muco, o escarro contém proteínas séricas, lipídios, eletrólitos, Ca^{++}, DNA do núcleo dos glóbulos brancos degenerados (todos esses elementos, em conjunto, compõem a chamada secreção brônquica) e secreções extrabrônquicas, que englobam as secreções nasal, oral, lingual, faríngea e salivar. A cor do escarro está muito mais relacionada com o tempo em que esse material permaneceu no trato respiratório inferior que com a presença de infecção.

Cílios

Existem cerca de 250 cílios em cada célula do epitélio das vias aéreas, e cada cílio mede de 2 a 5 μm de comprimento. Os cílios são compostos de nove pares de microtúbulos que circundam dois microtúbulos cen-

trais, mantidos juntos por braços de dineína, conectores de nexina e estruturas radiais. O par central de microtúbulos contém uma ATPase que é responsável pelo batimento contrátil do cílio. Os cílios oscilam, coordenadamente, em ritmo ondulante e bifásico característico denominado **metacronismo.** Executam quase 1.000 batimentos/min, e cada batimento é composto de batida vigorosa para a frente e de lenta batida de retorno, ou batida de recuperação. Quando os cílios batem vigorosamente para a frente, suas pontas estendem-se para cima e penetram a camada de muco viscoso, movendo o muco e as partículas nele aprisionadas. Quando realizam o movimento oposto, os cílios se libertam do muco e retornam totalmente para dentro da camada sol. Quando os cílios da nasofaringe batem, empurram o muco para a faringe, ao passo que os cílios da traqueia empurram o muco para cima, em direção à faringe, onde é engolido.

Deposição e Depuração das Partículas

A deposição de partículas nos pulmões depende do tamanho e da densidade das partículas, da distância percorrida por elas e da umidade relativa do ar. Em geral, partículas com mais de 10 μm se depositam por **impacção,** nas vias nasais e não penetram o trato respiratório inferior. As partículas com 2 a 10 μm se depositam no trato respiratório inferior, principalmente, por impacção inercial, em locais onde o fluxo é turbulento (*i. e.*, na nasofaringe, na traqueia e nos brônquios) e nas bifurcações das vias aéreas, porque sua inércia (*i. e.*, a tendência de se mover em linha reta) as impede de mudar de direção rapidamente. Quanto maiores a massa e a velocidade de uma partícula, maiores serão a inércia e probabilidade de impacto dessa partícula sobre superfície localizada, diretamente, à sua frente. Em áreas mais distais, onde o fluxo de ar é mais lento, as partículas menores (0,2 a 2 μm) se depositam sobre a superfície por **sedimentação** secundária à gravidade. O tamanho e a densidade das partículas, bem como o diâmetro das vias aéreas, são os principais fatores que exercem influência sobre a deposição das partículas, nas vias aéreas, pelo mecanismo da sedimentação. Já a deposição das substâncias com formas alongadas (*i. e.*, amianto, sílica) ocorre por **interceptação.** O centro de gravidade das partículas alongadas está em conformidade com o fluxo de ar; contudo, quando a extremidade distal desse material entra em contato com a camada de células ou de muco, a deposição é facilitada. O movimento browniano leva as partículas com menos de 0,2 μm a se depositar nas vias aéreas menores e nos alvéolos, por difusão. O coeficiente de difusão das partículas tem forte influência sobre a deposição das partículas pequenas. Ao contrário do que ocorre com as partículas maiores, nas vias aéreas superiores, a densidade das partículas menores não influencia na difusão, e quanto menor o tamanho das partículas, maior é a deposição por difusão. As partículas menores entram em contato com o epitélio alveolar das unidades respiratórias terminais, onde não há cílios, nem sistema de transporte mucociliar. Consequentemente, as partículas pequenas só podem ser removidas por drenagem linfática ou por fagocitose, que é realizada por macrófagos. Os macrófagos migram pelos alvéolos e englobam os materiais autólogos degradados e os estranhos presentes no lúmen das vias aéreas. A depuração do material pelos macrófagos alveolares é, geralmente, rápida (menos de 24 horas).

Nas vias aéreas de condução, o sistema de depuração mucociliar transporta as partículas depositadas, dos bronquíolos terminais até as vias aéreas maiores, onde são expectoradas ou engolidas. O processo de remoção das partículas depositadas pode demorar de minutos a horas. Na traqueia e nos brônquios principais, a velocidade de depuração das partículas é de 5 a 20 μm/min, mas é mais lenta nos bronquíolos (0,5 a 1 μm/min). Em geral, quanto mais tempo o material inalado permanecer nas vias aéreas, em razão de sua lenta depuração, maior será a probabilidade de provocar lesão pulmonar. A região que se estende dos bronquíolos terminais até os alvéolos é desprovida de células ciliadas e é considerada o calcanhar-de-aquiles desse sistema muito eficaz. Nos indivíduos, com a doença do "pulmão negro", doença pulmonar ocupacional, ou **pneumoconiose,** que acomete os mineradores de carvão, a concentração mais elevada de partículas de poeira de carvão é encontrada, na maioria das vezes, na área situada além dos bronquíolos terminais. A velocidade relativamente lenta da depuração das partículas dessa área torna a unidade respiratória terminal o local mais comum de lesão das vias aéreas, associada a todos os tipos de doença pulmonar ocupacional.

FUNÇÕES METABÓLICAS DOS PULMÕES

As células endoteliais que revestem os capilares dos pulmões estão expostas ao débito cardíaco total. Tal exposição cria o ambiente ideal para a metabolização de substâncias e a modificação do sangue venoso, antes de sua entrada na circulação sistêmica. As células endoteliais do leito capilar pulmonar desenvolveram vários mecanismos de processamento metabólico e receptores de superfície, para realizar seu papel único no metabolismo. Essas células endoteliais metabolizam muitas substâncias, que incluem aminas vasoativas, citocinas, mediadores lipídicos e proteínas. O metabolismo se dá pelo processamento intracelular ou extracelular das substâncias, à medida que passam pelos capilares, ou pela síntese e secreção diretas, realizadas pelas células endoteliais. Por exemplo, a **angiotensina I** inativada circulante é ativada por enzimas extracelulares localizadas na superfície das células endoteliais.

A **serotonina,** uma vasoconstritora, liga-se a receptor específico localizado na superfície da célula endotelial e, em seguida, é internalizada e metabolizada por mecanismos intracelulares. Aproximadamente 80% da serotonina, que entra nos pulmões, é metabolizada em uma só passagem pelo leito capilar pulmonar. As células endoteliais também têm receptores de superfície para a **bradicinina,** para o **fator de necrose tumoral** (TNF), para os componentes do complemento, para os fragmentos Fc das imunoglobulinas e para as moléculas de aderência. Além disso, as células endoteliais sintetizam e secretam prostaciclina, endotelina, fatores de coagulação, óxido nítrico, prostaglandinas e citocinas. As células endoteliais vasculares, contudo, não possuem a 5-lipooxigenase e não são capazes de sintetizar leucotrienos. Entre os compostos não metabolizados pelo leito capilar pulmonar estão a epinefrina, a dopamina, a histamina, o isoproterenol, a angiotensina II e a substância P.

SISTEMA DE DEFESA IMUNE

Para lidar com vírus, bactérias e agentes nocivos inalados, o sistema respiratório desenvolveu mecanismos de defesa especializados que formam a base do **sistema imune da mucosa** dos pulmões. A fim de evitar o estado inflamatório contínuo, que pode causar lesão pulmonar, os pulmões precisam diferenciar o que é ou não nocivo. Apesar de a inflamação ser resposta que protege o organismo de agressão ou de um patógeno invasor, ela em geral perturba a fisiologia normal. Como consequência, os pulmões desenvolveram mecanismos de defesa de "primeira linha", com a função de lidar com um agente agressor, sem desencadear o processo inflamatório ou provocando grau mínimo de inflamação. Quando esses mecanismos falham, tem início a resposta inflamatória. A mucosa dos pulmões contém células especializadas do sistema imune adaptativo (p. ex., linfócitos T, com capacidade limitada de reconhecimento de antígeno e plasmócitos que sintetizam um anticorpo que não se liga ao complemento, a IgA) e células do sistema imune inato (p. ex., macrófagos alveolares, células *killer* naturais [células NK] e células dendríticas) (Tabela 25-2). Essas células limitam as respostas imunológica e inflamatória às substâncias estranhas, que entram no sistema respiratório.

Tecido Linfoide Associado às Mucosas (MALT)

Os sistemas respiratório, gastrointestinal e urinário fazem parte do **sistema imune das mucosas,** que é capaz de atuar, de modo independente, do sistema imune sistêmico. Nos tecidos sem mucosa (p. ex., baço, fígado e rins), a resposta imune adaptativa constitui a defesa primária do corpo. Já os pulmões e os outros tecidos do corpo, como possuem mucosa, são singulares, visto que a resposta imune adaptativa só tem início depois que o agente agressor tenha persistido, após a resposta imune inata.

Os líquidos e os materiais particulados que penetram os pulmões são filtrados pelos linfonodos e pelo tecido linfoide associado aos brônquios, conhecido como **BALT** (p. ex., nódulos linfáticos, agregados linfáticos), que constituem o sistema linfático e o tecido linfoide dos pulmões. Células dendríticas e linfócitos solitários estão dispersos por todo o trato respiratório, formando uma malha submucosa difusa e desempenham papel importante na defesa dos pulmões. Visto que as partículas inaladas se dispersam por todo o trato respiratório, cada tipo de tecido linfoide desempenha papel único e importante na defesa global dos pulmões.

Imunoglobulina A (IgA)

Os pulmões também têm características singulares de defesa que restringem a inflamação das vias aéreas.

NA CLÍNICA

Qualquer processo que interfira no batimento ciliar normal interferirá na depuração pulmonar das partículas. Os pacientes com síndrome de Kartagener têm cílios imóveis e apresentam tríade composta de *situs inversus*, bronquiectasia e sinusite que leva ao aparecimento de infecção crônica.

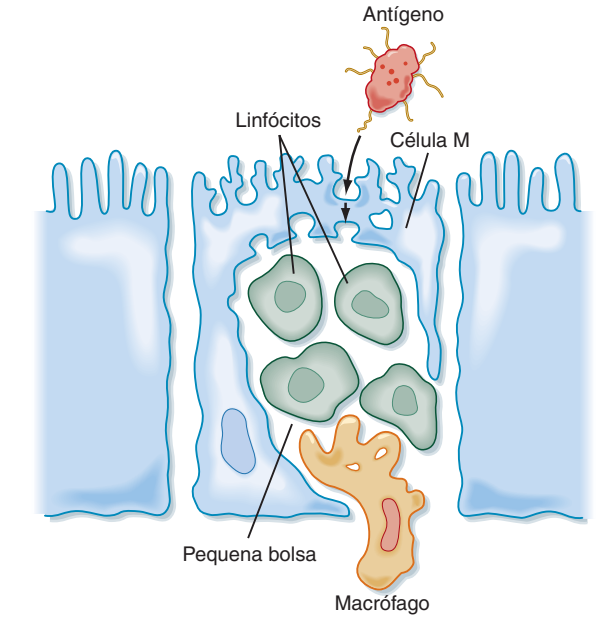
Nos pacientes com asma, a produção e a viscosidade do muco estão aumentadas, o que altera a depuração mucociliar, mesmo na ausência de infecção.

NA CLÍNICA

Característica importante que distingue os linfonodos do sistema imune sistêmico do MALT é que os linfonodos verdadeiros estão encapsulados e a drenagem do líquido linfático apresenta padrão aferente (de entrada) e eferente (de saída) que não é visto no MALT (Fig. 25-2). Quando o antígeno é processado no linfonodo, pode-se supor que ocorreu ou ocorrerá sensibilização sistêmica. Em contrapartida, embora o MALT seja organizado, ele não é encapsulado e só apresenta drenagem linfática aferente. Parece que existe a comunicação direta entre todos os órgãos do MALT e que a sensibilização de um órgão é transferida para todos os tecidos do MALT, por meio de rede de drenagem "semelhante à linfática". O sistema imune sistêmico e o MALT podem funcionar, de modo independente, e a sensibilização de um pode não ser transferida para o outro. Esse fato atua como mecanismo de defesa, por limitar a sensibilização ao tecido mucoso.

Tabela 25-2. Células dos Sistemas Imunes Inato e Adaptativo do Sistema Respiratório

Tipo de Célula	Localização	Função
Linfócitos TCRγδ	Intraepitelial	Reconhecimento seletivo de antígenos Imunorregulação (diminuição de IgE)
Linfócitos TCRαβ	Lâmina própria	Imunidade adaptativa específica Imunorregulação (citocinas T_H1/T_H2)
Linfócitos B	Submucosa	Síntese do anticorpo IgA
Células dendríticas	Disseminadas pelo interstício pulmonar	Apresentação do antígeno Imunorregulação (tolerância)
Macrófagos alveolares	Alvéolos e ductos alveolares	Fagocitose Imunorregulação (citocinas)
Células NK	Disseminadas pelo interstício pulmonar	Citotoxicidade dirigida Imunorregulação (tolerância)
Células NK/T	Disseminada pelo interstício pulmonar	Imunorregulação (IL-4)



● **Figura 25-2.** Representação do MALT, das células M e da síntese da IgA. **A,** As células M, localizadas no epitélio da mucosa, fagocitam um antígeno presente no lúmen e o transportam até pequena bolsa submucosa, repleta de células imunes, onde ele é processado. **B,** Diagrama de membrana mucosa que mostra a secreção de anticorpos IgA em resposta ao antígeno fagocitado pelas células M em sítio indutivo. As células B ativadas migram do folículo linfoide até próximo do MALT, onde se diferenciam em plasmócitos produtores de IgA.

Uma delas é o sistema único de anticorpos que utiliza as características funcionais especializadas do anticorpo IgA. Nas áreas submucosas, os **plasmócitos** sintetizam e secretam IgA que migra para a superfície submucosa das células epiteliais, onde se liga a receptor proteico de superfície, o poli-Ig (Fig. 25-3). O receptor poli-Ig auxilia a célula epitelial a realizar a pinocitose da IgA e a subsequente secreção (exocitose) dessa imunoglobulina no lúmen das vias aéreas. Durante a exocitose do complexo IgA, o poli-Ig passa por clivagem enzimática, mas parte dele, a peça secretora, permanece associada ao complexo. A peça secretora permanece ligada ao complexo IgA, na via aérea, ajudando a protegê-la da clivagem proteolítica no lúmen. O sistema do anticorpo IgA é muito eficaz em se ligar a material particulado e o vírus, antes que invadiram as células epiteliais e ajuda na remoção dessas substâncias, por meio do sistema de depuração mucociliar. O complexo imune antígeno-IgA não se liga ao complemento pelo modo clássico, como os outros complexos imunes, e esse fato restringe suas propriedades pró-inflamatórias.

NA CLÍNICA

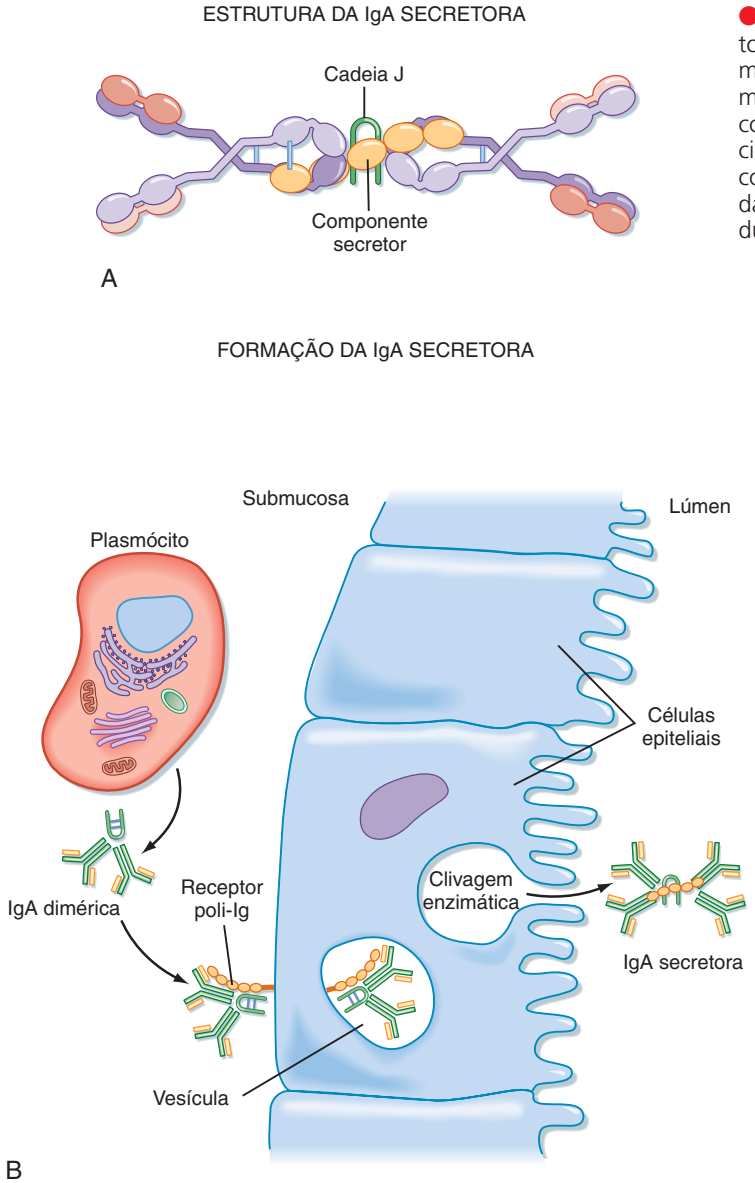
Nas doenças alérgicas, como a **asma,** a troca da síntese de anticorpos ocorre e a IgE torna-se o anticorpo sintetizado predominante na resposta ao alérgeno. A IgE liga-se aos mastócitos do tecido e na presença do alérgeno leva à sua desgranulação e liberação dos mediadores pró-inflamatórios e broncoconstritores. A hipersensibilidade das doenças pulmonares está associada à resposta imune alterada a organismos não patológicos. Não é uma resposta alérgica típica o surgimento de sintomas 4 a 6 horas após o contato com um agente e os eosinófilos não são um componente distinto. A patologia pulmonar é mais uma resposta semelhante à granulomatosa com fibrose resultante. A síndrome de Goodpasture é uma resposta autoimune à membrana basal do pulmão que resulta em doença hemorrágica. A deficiência de IgA é a mais comum herdada e está associada com frequência à doença pulmonar crônica.

Células dos Sistemas Imunes Adaptativo e Inato

A grande maioria dos linfócitos T são células $CD3^+$, com receptores (TCRs) compostos das cadeias α e β (células TCR$\alpha\beta$). Recentemente, foi identificada a outra classe de linfócitos T, com receptor (TCR) composto das cadeias γ e δ (células TCR$\gamma\delta$). As células TCR$\alpha\beta$ e TCR$\gamma\delta$ são capazes de secretar mediadores semelhantes: interferon-γ (IFN-γ), interleucina 2 (IL-2), IL-4 e IL-5. As células TCR$\gamma\delta$ representam a minoria das células T, do sangue periférico e do tecido linfoide sistêmico, e se localizam, preferencialmente, em órgãos com mucosas (*i. e.*, pele, intestino e pulmões). Essas células correspondem à "primeira linha de defesa" das superfícies epiteliais e impedem o desenvolvimento da inflamação, mediada pelas células T específicas para antígenos. Elas formam a ponte entre a imunidade adaptativa e a inata, além de suprimir a resposta mediada pela IgE ao antígeno inalado.

Células Killer *Naturais*

No interstício pulmonar, existem populações residentes de células NK funcionalmente ativas. As células NK são componente importante da resposta imune inata contra os patógenos invasores, como o vírus do herpes e várias bactérias infecciosas. Elas recebem essa denominação por causa de sua capacidade de matar células-



● **Figura 25-3.** Estrutura e formação da IgA secretora. **A,** A IgA secretora consiste em, pelo menos, duas moléculas de IgA, unidas de modo covalente por intermédio de uma cadeia J e associadas, covalentemente, a componente secretor. O componente secretor contém cinco domínios semelhantes aos das Igs, e sua ligação com a IgA dimérica ocorre entre o quinto domínio e uma das cadeias pesadas da IgA. **B,** A IgA secretora é formada, durante seu transporte, através das células epiteliais.

alvo sem a necessidade de sensibilização prévia. A morte decorre da ação de enzimas armazenadas em grânulos, perforinas e serina esterases, que são liberadas pelas células NK e produzem orifícios ou poros, nas membranas das células-alvo. Além de sua atividade citotóxica, as células NK elaboram citocinas (*i. e.*, IL-4, IL-5, IL-13, IFN-γ e TNF-α), semelhantes as dos linfócitos. Nos humanos com asma, observa-se aumento do número e da atividade celular das células NK.

Células Dendríticas e Macrófagos Alveolares

As células dendríticas e os macrófagos alveolares são as primeiras células não epiteliais a responder à substância estranha. Se o material estranho permanecer no espaço aéreo do sistema respiratório inferior (ductos alveolares e alvéolos), será fagocitado pelos macrófagos alveolares e será removido pelo sistema linfático. Entretanto, se penetrar o tecido e alcançar as áreas intersticiais, entrará em contato com as células dendríticas. As células dendríticas captam, processam e apresentam o antígeno às células T, mas também ativam, ou suprimem, a resposta das células T.

Os macrófagos alveolares são encontrados no alvéolo, junto ao epitélio e, com menos frequência, nas vias aéreas terminais e no espaço intersticial. Migram livremente pelos espaços alveolares e representam a primeira linha de defesa dos espaços aéreos terminais. Esses macrófagos fagocitam partículas e substâncias estranhas, bem como surfactante e fragmentos de células mortas. Depois que a partícula é englobada, os principais mecanismos de destruição que entram em jogo são: a formação de radicais de O_2, a atividade enzimática e os derivados halogenados, no interior dos lisossomos. A atividade fagocítica dos macrófagos alveolares inibe a ligação do material particulado ao epitélio alveolar e sua subsequente penetração no interstício. O macrófago alveolar transporta as partículas englobadas até as regiões ciliadas do sistema de transporte mucociliar, onde são eliminadas. Dessa forma, o macrófago

NA CLÍNICA

Em certas circunstâncias, como na inalação de partículas de sílica, os macrófagos alveolares fagocitam as partículas, mas são incapazes de destruí-las e, por fim, morrem. Como consequência, os macrófagos alveolares concentram essas partículas na região pulmonar denominada "calcanhar-de-aquiles". As partículas de sílica não são removidas dessa região pelo sistema de transporte mucociliar; por essa razão, se acumulam e penetram o interstício pulmonar, o que produz reação inflamatória semelhante à granulomatosa, à fibrose e à doença pulmonar restritiva. A sílica está presente em muitos ambientes de trabalho, que incluem fundições, áreas de mineração e estúdios de fotografia. Existe a preocupação com a possibilidade de a silicose vir a ser um problema grave de doença pulmonar ocupacional.

propicia uma conexão importante entre os espaços alveolares, a região situada após os bronquíolos terminais ("calcanhar-de-aquiles") e o sistema de depuração mucociliar. Assim, o macrófago alveolar é capaz de suprimir a atividade das células T, entrando em contato direto com elas, ou secretando fatores solúveis, como o óxido nítrico, a prostaglandina E_2 e duas citocinas imunossupressoras, a IL-10 e o fator de crescimento transformador β (TGF-β). A capacidade do macrófago alveolar de descartar rapidamente o material estranho, sem desencadear resposta inflamatória, aumenta o sistema de defesa dos pulmões e contribui, de maneira decisiva, para o sistema global de defesa.

Receptores *Toll-like*

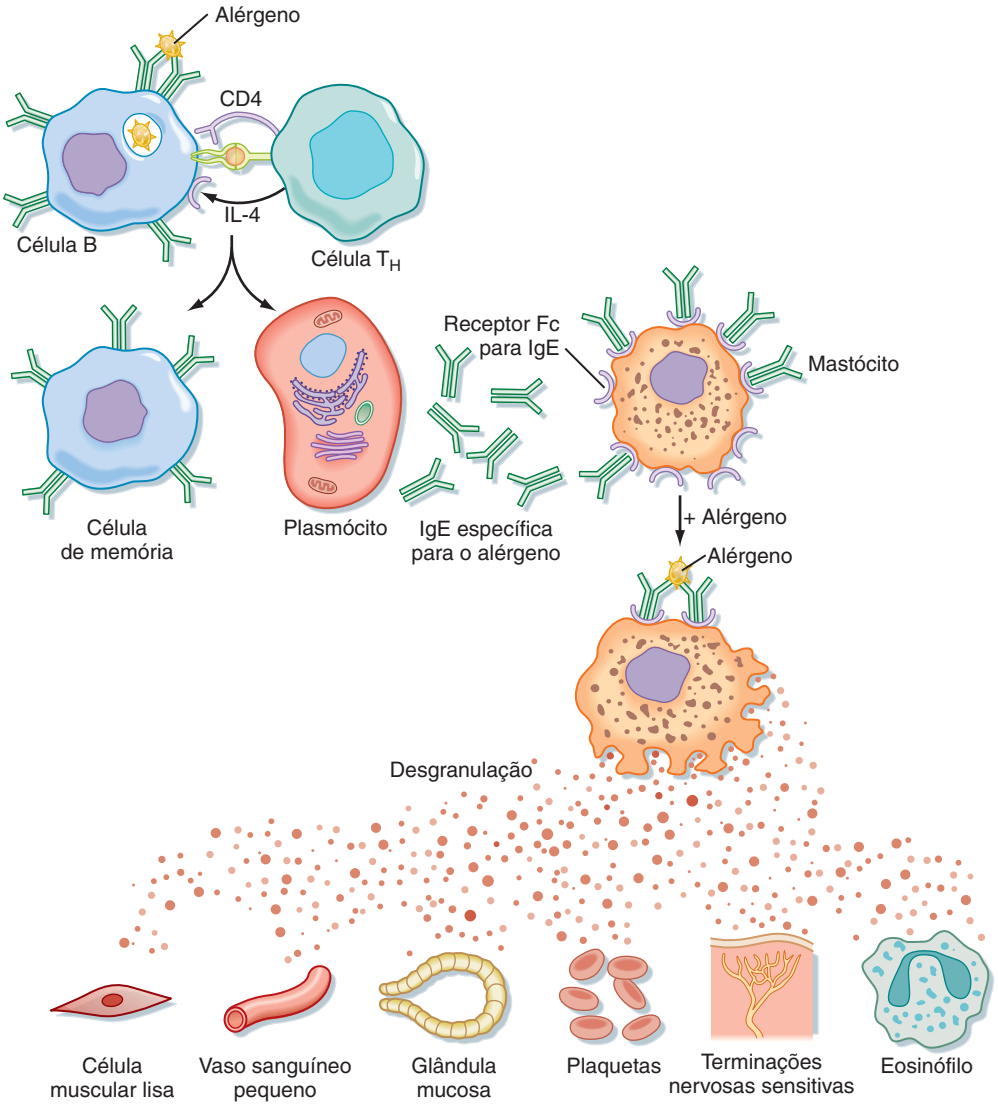
Já que a maioria das substâncias inaladas não é patogênica, o corpo desenvolveu um sistema de reconhecimento, para identificar as substâncias patogênicas potencialmente nocivas. Esse sistema se baseia no reconhecimento de padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) presentes no organismo ou na substância, que são reconhecidos por receptores localizados nas células do hospedeiro, os denominados **receptores *Toll-like*** (TLRs). A ativação desse sistema dá início aos mecanismos inflamatórios de defesa do hospedeiro, que combatem o patógeno. Os TLRs constituem família de proteínas transmembranares, com diferentes especificidades por vários patógenos. O TLR-4 é específico para o lipopolissacarídeo das bactérias Gram-negativas, ao passo que o TLR-2 é específico para as lipoproteínas associadas às bactérias Gram-positivas. Nos pulmões, as células epiteliais dos brônquios e as células epiteliais tipo II dos alvéolos expressam TLR-2 e TLR-4. Os macrófagos e as células dendríticas dos pulmões e de outros órgãos também expressam TLRs. Assim, além das células fagocíticas clássicas, as células epiteliais dos brônquios e dos alvéolos desempenham papel ativo na defesa do hospedeiro por meio do sistema de reconhecimento PAMP-TLR.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS ÀS ANORMALIDADES DAS IMUNIDADES INATA E ADAPTATIVA

As condições patológicas mais comuns associadas às mucosas são as respostas alérgicas (p. ex., asma alérgica, rinite alérgica e alergias alimentares e cutâneas). Como descrito, o anticorpo que predomina nas respostas imunes do MALT é a IgA. Entretanto, na resposta alérgica, a IgE é o principal anticorpo sintetizado. Mas, para que isso ocorra, são necessárias células T $CD4^+$ sensibilizadas e IL-4. A IgE liga-se à superfície dos mastócitos, e a estimulação, desencadeada pelo antígeno, leva à desgranulação dessas células (Fig. 25-4). Os grânulos liberados contêm fatores quimiotácticos para eosinófilos e leucotrienos que provocam broncoconstrição. Em minutos surgem sibilância, tosse e falta de ar, em consequência da intensa eosinofilia e do edema das vias aéreas. O desaparecimento da resposta inflamatória pode ocorrer espontaneamente ou mediante tratamento (fármacos broncodilatadores ou anti-inflamatórios). A inflamação de baixo grau pode persistir e levar a processo denominado remodelamento das vias aéreas, caracterizado por alterações estruturais permanentes, não-reversíveis como fibrose da submucosa e hipertrofia da musculatura lisa das vias aéreas. Os mecanismos responsáveis pelo remodelamento das vias aéreas, nas doenças alérgicas, ainda não são bem-compreendidos, mas sabe-se que quimiocinas e citocinas, como o TGF-β, potente citocina pró-fibrótica, têm participação importante.

CONCEITOS-CHAVE

1. O sistema respiratório desenvolveu características estruturais (sistema de transporte mucociliar) e imunológicas (sistema imune das mucosas) únicas, para lidar com a exposição ambiental constante a substâncias estranhas, de modo que inibe ou restringe a resposta inflamatória.
2. Os três componentes do sistema de transporte mucociliar são as fases sol (líquido periciliar) e gel (muco) e os cílios.
3. A profundidade da camada de líquido periciliar é mantida pelo balanço entre a secreção de Cl^- e a absorção de Na^+ e é essencial para o batimento ciliar normal.
4. O muco é uma macromolécula complexa, composta de glicoproteínas, proteínas, eletrólitos e água com propriedades mecânicas viscosas baixas e elásticas altas.
5. As células caliciformes, as células de Clara e as células mucosas e serosas, presentes nas glândulas traqueobrônquicas, produzem muco.
6. O BALT faz parte do sistema de tecido linfoide associado às mucosas e é composto principalmente de agregados não encapsulados de nódulos linfáticos que estão dispersos pelas vias aéreas.
7. As células especializadas do sistema imune inato, que desempenham papéis importantes na defesa do hospedeiro, mais especificamente nos pulmões,



● **Figura 25-4.** Mecanismo geral subjacente a uma reação alérgica. A exposição do alérgeno ativa as células B que passam a formar plasmócitos secretores de IgE. As moléculas de IgE secretadas se ligam a receptores Fc específicos para IgE, localizados na superfície dos mastócitos e basófilos. Após a segunda exposição ao alérgeno, a IgE ligada conecta-se a outra IgE, o que desencadeia a liberação de mediadores farmacologicamente ativos pelos mastócitos e basófilos. Os mediadores provocam a contração da musculatura lisa, aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação.

são as células NK, as células NK/T, as células dendríticas e os macrófagos alveolares.

8. As células TCRγδ e os plasmócitos sintetizadores de IgA são células extremamente especializadas do sistema imune adaptativo, somente encontradas nos pulmões e em outros órgãos com mucosa.
9. O linfoepitélio não ciliado do BALT produz a ruptura da cobertura e atua como um "ralo" que facilita a coleta e o posterior processamento imune das partículas estranhas pelo próprio BALT.

SEÇÃO SEIS

FISIOLOGIA GASTROINTESTINAL

Kim E. Barrett e Helen E. Raybould

CAPÍTULO 26 Anatomia Funcional e Princípios Gerais da Regulação do Trato Gastrointestinal

CAPÍTULO 27 Fases Cefálica, Oral e Esofágica da Resposta Integrada à Refeição

CAPÍTULO 28 Fase Gástrica da Resposta Integrada à Refeição

CAPÍTULO 29 A Fase do Intestino Delgado da Resposta Integrada à Refeição

CAPÍTULO 30 Fase Colônica da Resposta Integrada à Refeição

CAPÍTULO 31 Transporte Hepático e Funções Metabólicas do Fígado

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 26

Anatomia Funcional e Princípios Gerais da Regulação do Trato Gastrointestinal

O trato gastrointestinal (GI) consiste em trato alimentar que se estende da boca até o ânus e de órgãos glandulares acessórios que lançam seu conteúdo na luz desse trato. A função geral do trato GI é a de absorver nutrientes e água, que passam para a circulação, e eliminar produtos residuais. Os principais processos fisiológicos, que ocorrem no trato GI são a **motilidade,** a **secreção,** a **digestão** e a **absorção.** A maior parte dos nutrientes, na alimentação de mamíferos, é ingerida na forma de partículas sólidas e de macromoléculas que não são transportadas com facilidade, através das membranas das células, até a circulação. Assim, a digestão modifica física e quimicamente os alimentos até que possa ocorrer a absorção dos nutrientes, pelas células do epitélio intestinal. Os processos de digestão e de absorção necessitam da motilidade da parede muscular do trato GI para deslocar o alimento ao longo do trato e misturá-lo às secreções. As secreções produzidas pelo trato GI e pelos órgãos associados consistem em enzimas, detergentes biológicos e íons que compõem o ambiente intraluminal favorável para a digestão e a absorção. Esses processos fisiológicos são muito regulados para maximizar a digestão e a absorção, e o trato GI é dotado de sistemas reguladores complexos para garantir que isso ocorra. Além disso, o trato GI absorve os fármacos administradas pelas vias oral e retal.

O trato GI também é um órgão importante para a **excreção** de substâncias. Ele armazena e excreta as substâncias residuais que resultam da digestão dos alimentos ingeridos e excreta produtos oriundos do fígado, como colesterol, esteroides e metabólitos de fármacos (todos com uma propriedade em comum: são moléculas lipossolúveis).

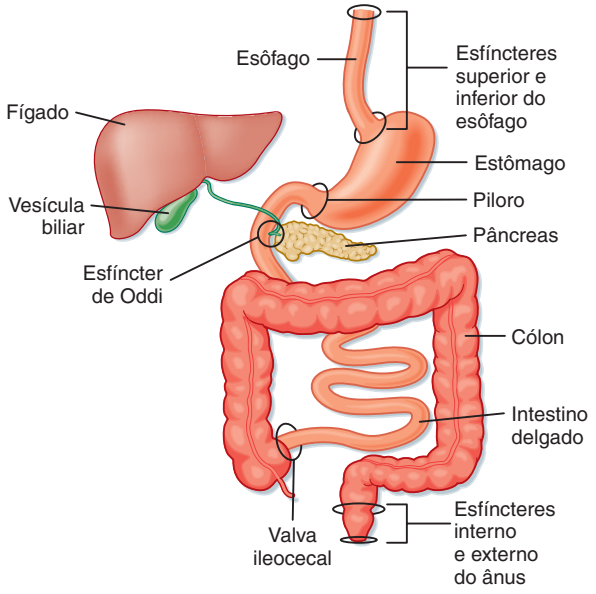
Quando se estuda a fisiologia do trato GI, é importante ter em mente que esse trato é formado por um tubo longo, que está em contato com o ambiente externo ao corpo. Como tal, é vulnerável a micro-organismos infecciosos, que podem entrar no corpo junto com o alimento e a água. Para se proteger, o trato GI tem um sistema de defesa complexo constituído por células do sistema imunológico e de outros mecanismos de defesa inespecíficos. Na verdade, o trato GI corresponde ao maior órgão imune do corpo. Este capítulo apresenta ampla visão da anatomia funcional e dos princípios gerais de regulação do sistema GI.

ANATOMIA FUNCIONAL

A estrutura do trato GI varia muito de uma região para outra, mas existem características comuns na organização geral do tecido. Na verdade, o trato GI é um **tubo oco,** dividido em alguns segmentos funcionais principais. As estruturas mais importantes desse tubo são: **boca** e **faringe, esôfago, estômago, duodeno, jejuno, íleo, cólon, reto** e **ânus** (Fig. 26-1). Juntos, o duodeno, o jejuno e o íleo compõem o intestino delgado, e o cólon é, às vezes, denominado intestino grosso. Associadas a esse tubo, há estruturas glandulares com fundo cego que consistem em invaginações do revestimento do tubo. Essas glândulas liberam suas secreções no lúmen do intestino (p. ex., as glândulas de Brunner do duodeno, que secretam quantidades abundantes de HCO_3^-). Além disso, existem órgãos glandulares que se ligam ao tubo GI por ductos, pelos quais suas secreções escoam até o lúmen do intestino. Como exemplo desses órgãos, citam-se as glândulas salivares e o pâncreas.

As principais estruturas encontradas ao longo do trato GI desempenham várias funções, e uma função que se destaca pela relevância é a de armazenamento. O estômago e o cólon são importantes órgãos de armazenamento para o alimento processado (às vezes, denominado quimo) e exibem especializações, relativas à anatomia funcional (p. ex., forma e tamanho) e aos mecanismos de controle (características do músculo liso, que permitem a produção de contrações tônicas) que os capacitam a realizar essa função, de modo eficiente. As funções predominantes do intestino delgado são a digestão e a absorção, e a principal especialização dessa região do trato GI é a grande área na qual ocorre a absorção. O cólon reabsorve água e íons garantindo que não sejam eliminados do corpo. O alimento ingerido avança pelo trato GI pela ação dos músculos de sua parede, separando as regiões do trato GI, existem também estruturas musculares especializadas, denominadas **esfíncteres.** Estes isolam uma região da seguinte e possibilitam a retenção seletiva do conteúdo do lúmen, ou impedem seu refluxo, ou ambos.

O suprimento sanguíneo do intestino é importante por transportar os nutrientes absorvidos para o restante do corpo. Ao contrário do que ocorre nos outros sistemas de órgãos do corpo, o sangue venoso proveniente do trato GI não segue diretamente para o coração. Ele entra primeiro na **circulação porta** que o conduz ao fígado. Assim, o fígado é um órgão singular, uma vez que parte considerável de seu suprimento sanguíneo provém de outra fonte, e não da circulação arterial. O fluxo sanguíneo gastrointestinal também se destaca por sua regulação dinâmica; cerca de 25% do débito cardíaco se dirige para os vasos sanguíneos esplâncnicos, quantidade de sangue desproporcional à massa do trato GI irrigada. Após uma refeição, o sangue também pode



● **Figura 26-1.** Anatomia geral do sistema GI e sua divisão em segmentos funcionais.

ser desviado dos músculos para o trato GI, para servir às necessidades metabólicas da parede intestinal e também para remover os nutrientes absorvidos.

A **drenagem linfática** do trato GI é importante para o transporte das substâncias lipossolúveis, que são absorvidas através da parede desse trato. Como veremos mais adiante, os lipídios e outras moléculas lipossolúveis (que incluem algumas vitaminas e fármacos) são acondicionados em partículas que são grandes demais para penetrar nos capilares e, em vez disso, penetram nos vasos linfáticos da parede intestinal. Esses vasos linfáticos drenam para ductos linfáticos maiores, que, por fim, drenam para o ducto torácico e, portanto, para o lado arterial da circulação sistêmica. Esse fato tem implicações fisiológicas importantes no metabolismo dos lipídios e também na capacidade dos fármacos de serem liberados diretamente na circulação sistêmica.

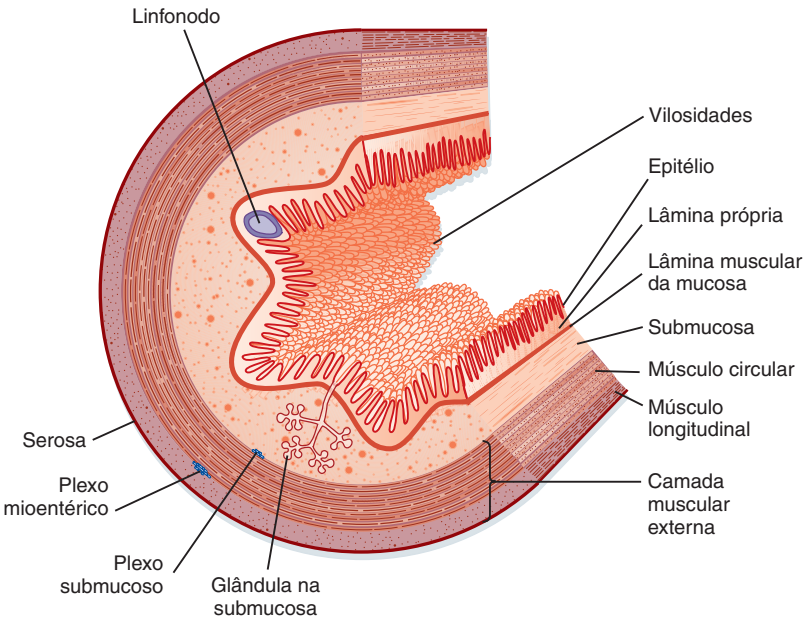
Especialização Celular

A parede do intestino tubular é composta por camadas constituídas de células especializadas (Fig. 26-2).

Mucosa

A **mucosa** é a camada mais interna do trato GI e é composta por **epitélio, lâmina própria** e **lâmina muscular da mucosa.** O epitélio consiste em uma camada única de células especializadas, que reveste o lúmen do trato GI. Forma camada contínua ao longo do tubo com as glândulas e os órgãos que drenam para o lúmen do tubo. No interior dessa camada de células, existem várias células epiteliais especializadas, e as mais abundantes são as células denominadas **enterócitos** absortivos, que expressam muitas proteínas importantes para a digestão e a absorção dos macronutrientes. As **células enteroendócrinas** contêm grânulos de secreção que liberam aminas e peptídios reguladores que ajudam a regular o funcionamento GI. Além disso, as células da mucosa gástrica são especializadas na produção de prótons, e as células produtoras de mucina, dispersas por todo o trato GI, produzem uma glicoproteína, a mucina, que ajuda a proteger o trato e a lubrificar o conteúdo luminal.

As células do epitélio colunar são mantidas aderidas por conexões intercelulares chamadas de **junções oclusivas** (*tight junctions*). Essas junções consistem em complexos de proteínas intracelulares e transmembranares, e o grau de aposição dessas junções é regulado, durante todo o período pós-prandial. A natureza do epitélio varia muito de uma parte do trato digestório para outra e depende da função que predomina em cada região. Por exemplo, o epitélio do intestino está projetado para a absorção; suas células medeiam a captação seletiva de nutrientes, de íons e de água. Em contrapartida, o esôfago tem epitélio escamoso, sem papel absortivo. É um conduto para o transporte do



● **Figura 26-2.** Organização geral das camadas que compõem a parede do trato GI.

alimento engolido, por isso necessita de alguma proteção contra alimentos ásperos, como as fibras, que é fornecida do epitélio escamoso.

A superfície do epitélio é formada por **vilosidades** e **criptas** (Fig. 26-3). As vilosidades são projeções semelhantes a dedos que aumentam a área da mucosa. As criptas são invaginações ou pregas do epitélio. O epitélio que reveste o trato GI é continuamente renovado e substituído por células em divisão e, nos humanos, esse processo dura, aproximadamente, 3 dias. Essas células em proliferação estão situadas nas criptas, onde existe zona proliferativa de **células-tronco** intestinais.

A lâmina própria, situada imediatamente abaixo do epitélio, é constituída, em grande parte, por tecido conjuntivo frouxo, que contém fibrilas de colágeno e de elastina. É rica em vários tipos de glândulas e contém vasos linfáticos, linfonodos, capilares e fibras nervosas. A lâmina muscular da mucosa é fina e é a camada de músculo liso mais interna do intestino. Quando vista pelo endoscópio, a mucosa exibe pregas e cristas que resultam das contrações da lâmina muscular da mucosa.

Submucosa

A camada seguinte é a **submucosa.** É constituída, em grande parte, por tecido conjuntivo frouxo com fibrilas de colágeno e elastina. Em algumas regiões do trato GI, existem **glândulas** (invaginações ou pregas da mucosa) na submucosa. Os troncos nervosos, os vasos sanguíneos e os vasos linfáticos de maior calibre, da parede intestinal, estão na submucosa, juntamente com um dos plexos do sistema nervoso entérico (SNE), o **plexo submucoso.**

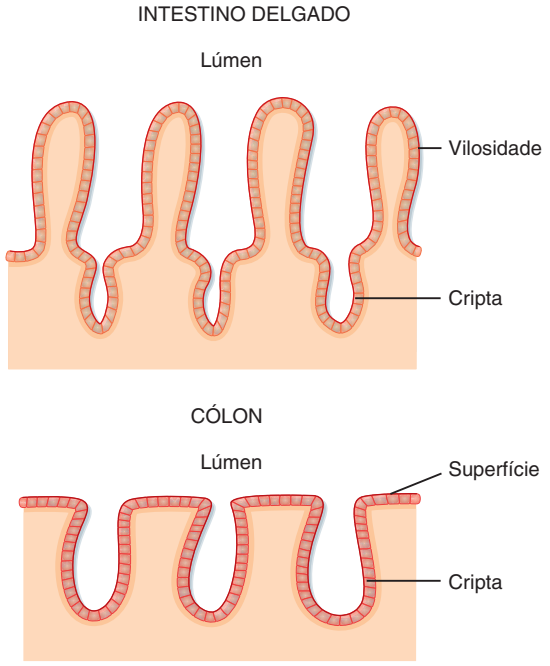
Camadas Musculares

A **camada muscular externa** ou **camada muscular própria** consiste, geralmente, em duas camadas substanciais de células musculares lisas: camada circular interna e camada longitudinal externa. As fibras musculares da **camada muscular circular** estão orientadas de modo concêntrico, ao passo que as fibras musculares da **camada muscular longitudinal** estão orientadas segundo o eixo longitudinal do tubo. Nos humanos e na maioria dos mamíferos, a camada muscular circular do intestino delgado é subdividida na camada circular densa interna, composta por células menores, intimamente justapostas, e na camada circular externa. Entre as camadas circular e longitudinal do músculo está o outro plexo do SNE, o **plexo mioentérico.** As contrações da camada muscular externa misturam e fazem circular o conteúdo do lúmen, além de impulsioná-lo ao longo do trato GI.

A parede do trato GI contém muitos neurônios interconectados. A submucosa contém densa rede de células nervosas, denominada plexo submucoso (às vezes, chamado **plexo de Meissner**). O importante plexo mioentérico (**plexo de Auerbach**) está localizado entre as camadas circular e longitudinal de músculo liso. Esses plexos intramurais constituem o SNE, que auxilia a integrar as atividades motora e secretora do sistema GI. Quando os nervos simpáticos e parassimpáticos que se dirigem ao intestino são seccionados, muitas atividades motora e secretora continuam, porque esses processos são controlados diretamente pelo SNE.

Serosa

A **serosa,** ou **adventícia,** é a camada mais externa do trato GI e consiste em camada de células mesoteliais escamosas. Trata-se de parte do **mesentério** que reveste a superfície da parede do abdome e suspende os órgãos, na cavidade abdominal. As membranas mesentéricas secretam líquido transparente e viscoso, que auxilia na lubrificação dos órgãos abdominais, de modo que os órgãos possam se movimentar quando as camadas musculares se contraem e relaxam.



● **Figura 26-3.** Comparação entre a morfologia do epitélio do intestino delgado e a do cólon.

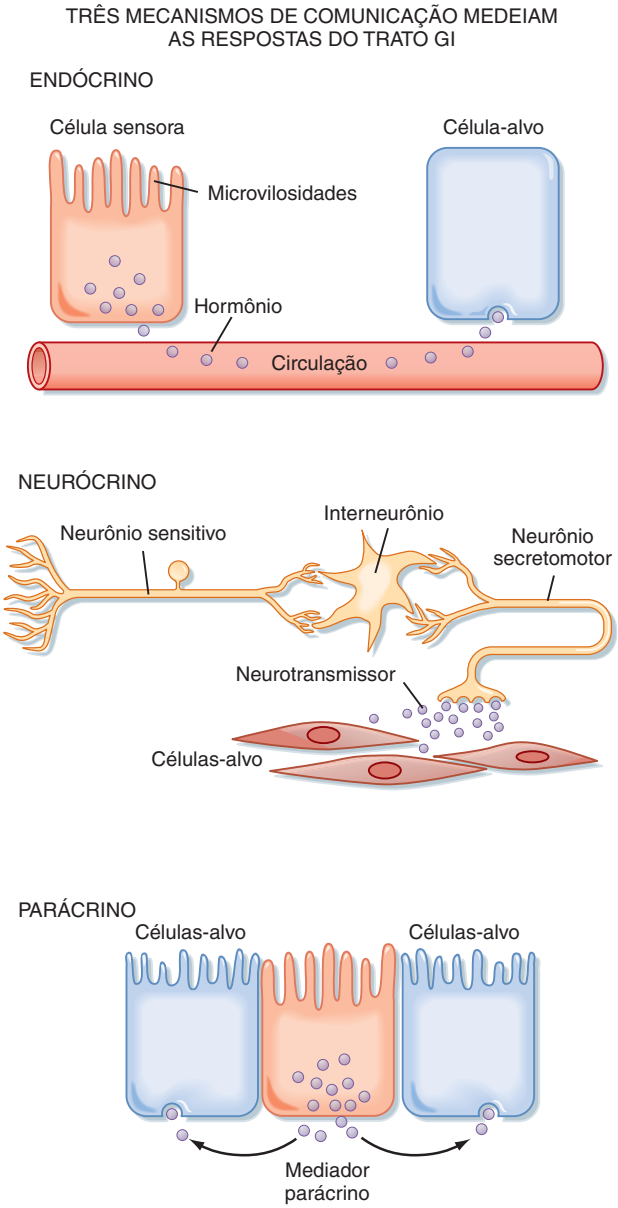
MECANISMOS REGULADORES DO TRATO GASTROINTESTINAL

Antes de examinar em detalhes a fisiologia do trato GI, estudaremos os mecanismos de controle que regulam o funcionamento dessa parte do organismo. Ao contrário dos sistemas cardiovascular e respiratório, o trato GI passa por períodos de quiescência relativa (o período entre as refeições) e por períodos de intensa atividade, após a ingestão de alimentos (período pós-prandial). Como consequência, o trato GI precisa detectar se houve ingestão de alimentos e responder a isso de modo apropriado. Além disso, a quantidade de macronutrientes pode variar, consideravelmente, de uma refeição para outra, e é preciso que existam mecanismos capazes de detectar essa variação e de preparar as respostas fisiológicas adequadas. Por isso, o trato GI precisa se comunicar com os órgãos associados, como o pâncreas. Por fim, como o trato GI é, na prática, um longo tubo, é preciso que existam mecanismos por meio dos quais os eventos que ocorrem em sua porção proximal sejam sinalizados para as partes mais distais e vice-versa.

Há três mecanismos de controle principais envolvidos na regulação do funcionamento GI: o **endócrino,** o **parácrino** e o **neural** (Fig. 26-4).

Regulação Endócrina

A regulação endócrina é o processo por meio do qual a célula sensora do trato GI, a **célula enteroendócrina**



● **Figura 26-4.** Os três mecanismos que regulam o funcionamento do trato GI na resposta integrada a uma refeição.

● **Figura 26-5.** Micrografia eletrônica de célula endócrina do tipo aberto do trato GI. Note as microvilosidades na projeção apical e os grânulos de secreção na porção basolateral da célula. (De Barrett K: Gastrointestinal Physiology [Lange Physiology Series]. New York, McGraw-Hill, 2005.) (Cortesia de Leonard R. Johnson, Ph.D.)

(CEE), responde a um estímulo secretando um peptídio ou hormônio regulador que viaja pela corrente sanguínea até células-alvo situadas em um local distante de onde ocorreu a secreção. As células que respondem a hormônio GI expressam receptores específicos para esse hormônio. Os hormônios liberados pelo trato GI têm efeitos sobre células localizadas em outras regiões desse trato e também sobre estruturas glandulares associadas, como o pâncreas. Além disso, os hormônios GI têm efeitos sobre outros tecidos que não têm papel direto na digestão e na absorção, como células endócrinas do fígado e do cérebro.

As CEEs estão repletas de grânulos de secreção, cujos produtos são secretados pelas células em resposta a estímulos químicos e mecânicos que atingem a parede do trato GI (Fig. 26-5). Além disso, as CEEs podem ser estimuladas por impulsos neurais ou por outros fatores não associados à refeição. As CEEs mais comuns da parede do intestino são chamadas células do tipo "aberto". Essas células têm membrana apical que está em contato com o lúmen do trato GI (em geral, considera-se essa região apical como o local onde ocorre a detecção dos estímulos) e a membrana basolateral pela qual ocorre a secreção. Existem também CEEs do tipo "fechado", cuja membrana não entra em contato com a superfície luminal do intestino. Exemplo de célula do tipo "fechado" é a **célula semelhante à célula enterocromafim** (CSCEC) do epitélio gástrico, que secreta histamina.

Existem muitos exemplos de hormônios secretados pelo trato GI (Tabela 26-1). Vale a pena lembrar que o primeiro hormônio identificado foi o hormônio GI **secretina.** Um dos hormônios GI mais bem descritos é a **gastrina,** que é liberada por células endócrinas, localizadas na parede da parte distal do estômago. A liberação de gastrina é estimulada pela ativação da eferência parassimpática do trato GI, e a gastrina estimula, de modo intenso, a secreção ácida do estômago, no período pós-prandial.

Regulação Parácrina

A regulação parácrina é o processo por meio do qual um mensageiro químico ou peptídio regulador é liberado por célula sensora, com frequência uma CEE da

Tabela 26-1. Mediadores Hormonais e Parácrinos do Trato GI

Hormônio GI	Fonte	Estímulo para Liberação	Via de Ação	Alvos	Efeito
Gastrina	Antro do estômago (células G)	Oligopeptídeos	Endócrina	Células CSCEC e células parietais do corpo do estômago	Estimulação das células parietais para que secretem H^+ e das células CSCEC para que secretem histamina
Colecistocinina	Duodeno (células I)	Ácidos graxos, proteína hidrolisada	Parácrina, endócrina	Terminações aferentes vagais e células acinares do pâncreas	Inibição do esvaziamento gástrico e da secreção de H^+; estimulação da secreção enzimática do pâncreas, contração da vesícula biliar, inibição da ingestão de alimentos
Secretina	Duodeno (células S)	Prótons	Parácrina, endócrina	Terminações aferentes vagais, célula do ducto pancreático	Estimulação da secreção das células do ducto pancreático (H_2O e HCO_3^-)
Peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP)	Intestino (células K)	Ácidos graxos, glicose	Endócrina	Células beta do pâncreas	Estimulação da secreção de insulina
Peptídeo YY (PYY)	Intestino (células L)	Ácidos graxos, glicose, proteína hidrolisada	Endócrina, parácrina	Neurônios, músculo liso	Inibição do esvaziamento gástrico, da secreção pancreática, da secreção ácida do estômago, da motilidade intestinal, da ingestão de alimentos
Peptídeos derivados do pró-glucagon 1 e 2 (GLP-1 e GLP-2)	Intestino (células L)	Ácidos graxos, glicose, proteína hidrolisada	Endócrina, parácrina	Neurônios, células epiteliais	Homeostasia da glicose, proliferação das células epiteliais

NO NÍVEL CELULAR

A modificação pós-traducional dos hormônios peptídicos lhes confere a capacidade de se ligar de modo seletivo aos receptores.

Existem vários subtipos de receptores para os hormônios peptídicos reguladores liberados pelas células endócrinas da parede do intestino. A ação seletiva dos receptores é determinada por modificação pós-traducional dos hormônios peptídicos que confere a esses hormônios a capacidade de se ligar de modo seletivo aos receptores. Um exemplo disso é o peptídio YY (PYY). Existem vários subtipos de receptores para o PYY, classificados de Y1 a Y7, porém nem todos estão localizados no intestino. O Y2 e o Y5 estão expressos no trato GI. O PYY é liberado pelas células endócrinas da parede do intestino, principalmente, em resposta aos ácidos graxos. Ele é liberado na forma de um peptídio com 36 aminoácidos, mas pode ser clivado em PYY3-36 pela enzima dipeptidil peptidase IV, uma peptidase de membrana. Essa forma do peptídio se liga, de modo seletivo, ao receptor Y2. Assim, a presença da enzima que cliva o peptídio pode alterar a resposta biológica à secreção do PYY.

parede intestinal, se difunde pelo espaço intersticial e age sobre célula-alvo próxima. Os agentes parácrinos exercem suas ações sobre vários tipos diferentes de células da parede do trato GI, inclusive sobre as células musculares lisas, os enterócitos absortivos, as células secretoras das glândulas e, até mesmo, sobre outras CEEs. Há vários agentes parácrinos importantes, e a Tabela 26-1 traz uma lista desses agentes, juntamente com os locais de produção e de ação e a função que exercem. A histamina é importante mediador parácrino da parede do intestino. No estômago, ela é armazenada e liberada pelas células CSCEC, localizadas nas glândulas gástricas. A histamina se difunde pelo espaço intersticial da lâmina própria até as células parietais vizinhas e estimula a produção de ácido. A **serotonina** (5-hidroxitriptamina [5-HT]), liberada pelos neurônios entéricos, pelos mastócitos da mucosa e por CEEs especializadas, denominadas **células enterocromafins,** regula o funcionamento do músculo liso e a absorção de água, através da parede intestinal. Existem outros mediadores parácrinos na parede do intestino, entre eles prostaglandinas, a adenosina e o óxido nítrico (NO). As funções desses mediadores não são bem-conhecidas, mas são capazes de produzir alterações no funcionamento do trato GI.

Muitas substâncias podem agir como reguladores tanto parácrinos quanto endócrinos do funcionamento GI. Por exemplo, a **colecistocinina,** que é liberada pelo duodeno em resposta a proteínas e lipídios da ingesta alimentar, age de modo parácrino sobre as terminações nervosas locais e também tem influência sobre o pâncreas. Mas essas ações serão discutidas, com mais detalhes, no Capítulo 29.

Regulação Neural do Funcionamento Gastrointestinal

Os nervos e os neurotransmissores desempenham papel importante na regulação do funcionamento do trato GI. Na sua forma mais simples, a regulação neural ocorre quando um neurotransmissor é liberado por terminação nervosa, localizada no trato GI, e age sobre a célula inervada por esse neurônio. Entretanto, em alguns casos, não existem sinapses entre os nervos motores e as células efetoras do trato GI. A regulação neural do funcionamento do trato GI tem importância muito grande dentro dos órgãos, bem como entre partes distantes desse trato.

A regulação neural do trato GI é surpreendentemente complexa. O intestino é inervado por dois conjuntos

NA CLÍNICA

O peptídio semelhante ao glucagon, de tipo 1 (GLP-1) é peptídio regulador, liberado pelas células enterocromafins (CEC) da parede do intestino, em resposta à presença de carboidratos e lipídios no lúmen intestinal. O GLP-1 resulta de processamento diferente do gene do glucagon, o mesmo gene que é expresso no pâncreas e que dá origem ao glucagon. O GLP-1 está envolvido na regulação do nível de glicose sanguínea que ocorre por meio da estimulação da secreção e da biossíntese de insulina. Os agonistas do receptor do GLP-1 melhoram a sensibilidade à insulina dos humanos e de modelos animais diabéticos. A administração de GLP-1 também reduz o apetite e a ingestão de alimentos e retarda o esvaziamento gástrico, respostas que podem contribuir para a melhora da tolerância à glicose. Agonistas de longa ação do receptor do GLP-1, como a exanatida, foram aprovados para o tratamento do diabetes de tipo 2.

de nervos: os sistemas nervosos intrínseco e extrínseco. O **sistema nervoso extrínseco** consiste nos nervos que inervam o intestino, mas que têm seus corpos celulares do lado de fora da parede do intestino. Esses nervos extrínsecos fazem parte do sistema nervoso autônomo (SNA). O **sistema nervoso intrínseco,** também chamado **sistema nervoso entérico,** é composto por neurônios cujos corpos celulares estão na parede do intestino (plexos submucoso e mioentérico). Algumas funções do trato GI são muito dependentes do sistema nervoso extrínseco, mas algumas funções que podem ser executadas de modo independente do sistema nervoso extrínseco são inteiramente mediadas pelo SNE. Entretanto, os nervos extrínsecos podem, com frequência, modular o funcionamento do sistema nervoso intrínseco (Fig. 26-6).

Sistema Nervoso Extrínseco

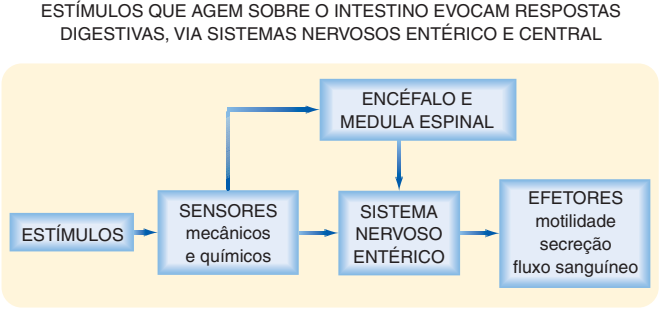
A inervação extrínseca que se dirige ao intestino é composta pelas duas principais subdivisões do SNA, a simpática e a parassimpática (Fig. 26-7). A **inervação parassimpática** que chega ao intestino é composta pelos nervos vago e pélvicos. O nervo **vago,** o 10º nervo craniano, inerva o esôfago, o estômago, a vesícula biliar, o pâncreas, a primeira parte do intestino, o ceco e a parte proximal do cólon. Os nervos **pélvicos** inervam a parte distal do cólon e a região anorretal, além de outros órgãos pélvicos que não fazem parte do trato GI.

Seguindo a organização típica do sistema nervoso parassimpático, os corpos celulares dos neurônios **pré-ganglionares** estão situados no tronco encefálico (vago) e na medula espinhal sacra (pélvicos). Os axônios desses neurônios cursam por nervos (nervos vago e pélvicos, respectivamente) até o intestino, onde fazem sinapse com neurônios **pós-ganglionares** na parede do órgão que, neste caso, são neurônios entéricos da parede do intestino. Esses nervos eferentes não inervam, diretamente, as células efetoras, situadas na parede do intestino. A transmissão nervosa ocorre sempre por meio de neurônio do SNE.

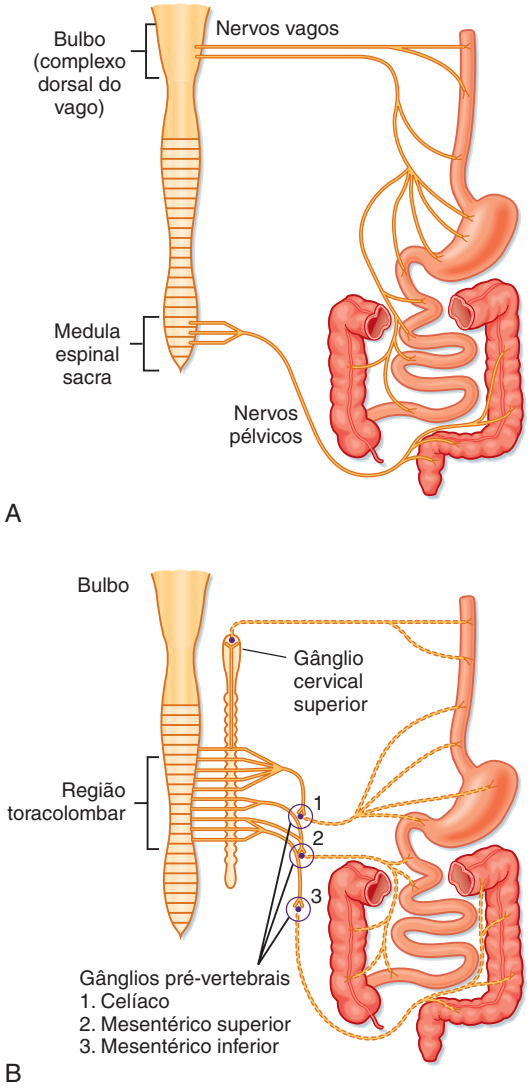
Seguindo o modelo de transmissão do SNA, a sinapse existente entre os neurônios pré-ganglionar e pós-ganglionar é sempre do tipo nicotínico, isto é, a sinapse entre esses neurônios é mediada pela acetilcolina que é liberada da terminação nervosa do neurônio pré-ganglionar e age nos receptores nicotínicos do neurônio pós-ganglionar, que nesse caso é um neurônio intrínseco.

A inervação simpática é formada por corpos celulares situados na medula espinhal e fibras nervosas que terminam nos **gânglios pré-vertebrais** (gânglios celíaco e mesentéricos superior e inferior). Esses corpos celulares e suas fibras nervosas correspondem aos neurônios pré-ganglionares. Essas fibras nervosas fazem sinapse com neurônios pós-ganglionares localizados nos gânglios, e as fibras destes últimos saem dos gânglios e se dirigem ao órgão-alvo, acompanhando os principais vasos sanguíneos e seus ramos. Raras vezes existe sinapse nos **gânglios paravertebrais** (cadeia de gânglios), como ocorre na inervação simpática de outros sistemas de órgãos. Algumas fibras simpáticas vasoconstritoras inervam, diretamente, os vasos sanguíneos do trato GI, e outras fibras simpáticas inervam estruturas glandulares da parede do intestino.

O SNA, tanto a subdivisão simpática quanto a parassimpática, também transporta as fibras de neurônios **aferentes** (em direção ao sistema nervoso central [SNC]); estas são fibras **sensitivas.** Os corpos celulares dos neurônios **aferentes vagais** ficam no gânglio nodoso. Esses neurônios têm projeção central que termina no **núcleo do trato solitário,** situado no tronco encefálico, e outra projeção terminal localizada na parede do intestino. Os corpos celulares dos neurônios **aferentes espinais** que cursam junto com a via simpática estão separados por segmentos e se encontram nos gânglios das raízes dorsais. As terminações periféricas dos neurônios aferentes vagais e espinais estão localizadas em



● **Figura 26-6.** Hierarquia do controle neural do funcionamento GI. Os estímulos desencadeados pela refeição (p. ex., químico, mecânico, osmótico) que agem sobre o trato GI ativam as vias sensitivas (aferentes) intrínsecas e extrínsecas, que, por sua vez, ativam as vias neurais reflexas intrínsecas e extrínsecas.



● **Figura 26-7.** A inervação extrínseca do trato GI consiste nas subdivisões parassimpática **(A)** e simpática **(B)** do sistema nervoso autônomo.

todas as camadas da parede do intestino, onde detectam informações sobre o estado desse órgão e as enviam ao SNC. Dessa forma, o SNC recebe informações sobre o conteúdo luminal, como acidez, concentração dos nutrientes e osmolalidade, bem como sobre o grau de estiramento ou contração do músculo liso. A inervação aferente também é responsável pela transmissão dos estímulos dolorosos ao SNC.

Existe via **reflexa,** cujos componentes — neurônios aferentes, interneurônios e neurônios eferentes — fazem parte da inervação extrínseca que se dirige ao trato GI. Os reflexos podem ser totalmente mediados pelo nervo vago (chamados **reflexo vagovagal**), que tem fibras aferentes e eferentes. As fibras aferentes vagais enviam informações sensitivas ao SNC e lá fazem sinapse com um interneurônio que, por sua vez, ativa neurônio eferente motor. Esses reflexos extrínsecos são muito importantes para a regulação do funcionamento GI, após a ingestão de refeição. Exemplo de reflexo vagovagal importante é o reflexo do relaxamento receptivo gástrico, no qual a distensão do estômago causa o relaxamento da musculatura lisa desse órgão. Esse fato permite que o estômago se encha, sem que ocorra aumento da pressão intraluminal.

Em geral, como ocorre em outros sistemas de órgãos viscerais, os sistemas nervosos simpático e parassimpático tendem a trabalhar em oposição. Mas esse antagonismo não é tão simples como o observado, por exemplo, no sistema cardiovascular. A ativação do sistema nervoso parassimpático é importante para a resposta integrativa à refeição, e muitos exemplos disso serão analisados nos próximos capítulos. O sistema nervoso parassimpático, geralmente, ativa processos fisiológicos da parede do intestino, embora existam exceções dignas de nota. Em contrapartida, o sistema nervoso simpático tende a inibir o funcionamento GI e, com frequência, é ativado em circunstâncias fisiopatológicas. No geral, a ativação do sistema simpático inibe a função da musculatura lisa, mas existe exceção: a ativação da inervação simpática dos esfíncteres GI tende a provocar a contração da musculatura lisa dessas estruturas. Além disso, o sistema nervoso simpático é, especialmente, importante para a regulação do fluxo sanguíneo do trato GI.

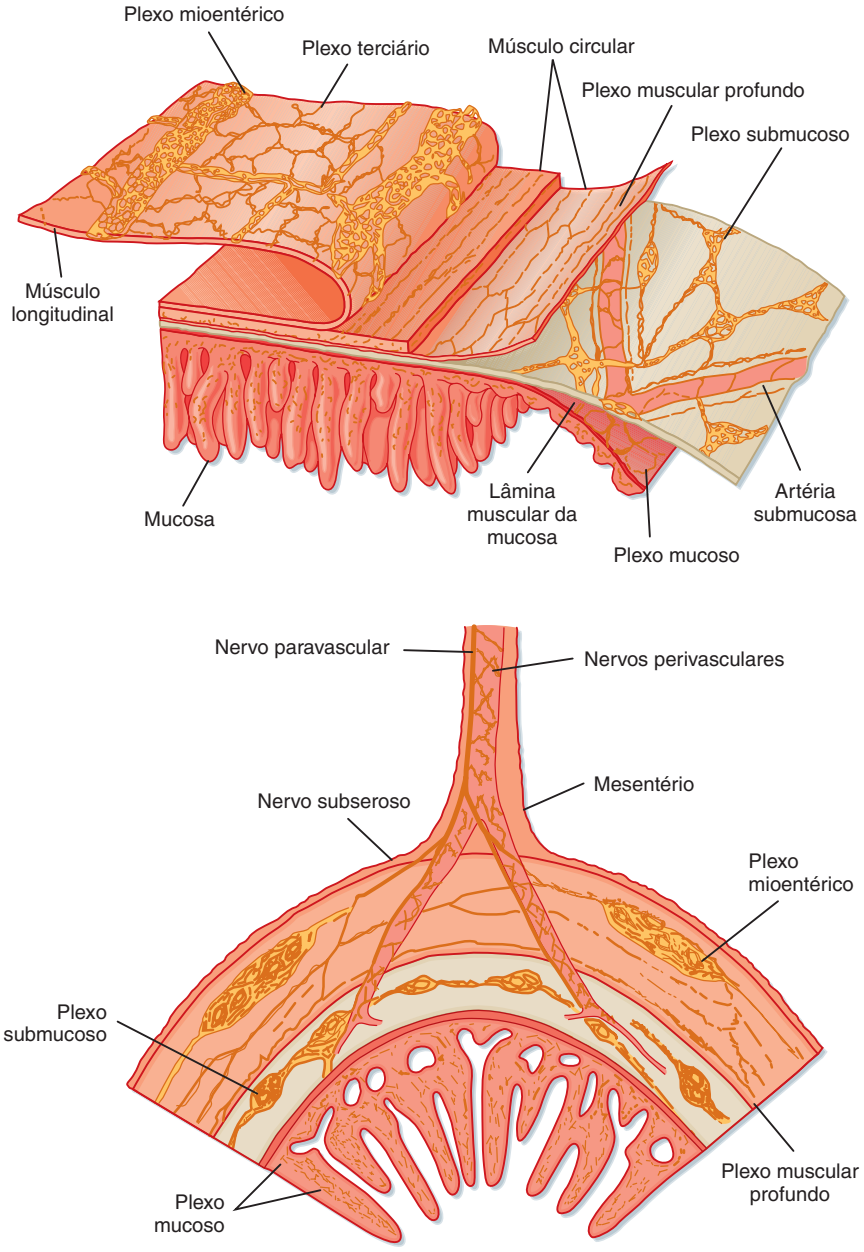
Inervação Neural Intrínseca

O SNE é composto por dois plexos principais, que consistem em grupos de corpos celulares (gânglios) e suas fibras, todas originadas na parede do intestino (Fig. 26-8). O **plexo mioentérico** fica situado entre a camada muscular circular e a longitudinal, e o **plexo submucoso** fica localizado na submucosa. Os neurônios dos dois plexos estão conectados por fibras interganglionares.

De modo similar aos neurônios da parte extrínseca do SNA, os neurônios do SNE são caracterizados, funcionalmente, como neurônios aferentes, interneurônios e neurônios eferentes. Assim, todos os componentes de uma via reflexa podem estar contidos no SNE. Os estímulos que chegam à parede do intestino são detectados por neurônios aferentes, que ativam interneurônios. Após serem ativados, os interneurônios ativam neurônios eferentes e, como consequência, ocorre alteração no funcionamento do órgão. Dessa forma, o SNE é capaz de agir, de modo autônomo, em relação à inervação extrínseca. Entretanto, como já foi dito, os neurônios do SNE são inervados por neurônios extrínsecos e, portanto, o funcionamento dessas vias reflexas pode ser modulado pelo sistema nervoso extrínseco. Por ser capaz de realizar suas próprias funções integrativas e vias reflexas complexas, o SNE é, às vezes, chamado de "pequeno cérebro do intestino". Estima-se que existam no SNE tantos neurônios quantos existem na medula espinhal. Além disso, muitos hormônios GI também agem como neurotransmissores do SNE e do encéfalo em regiões envolvidas na eferência autônoma. Esses mediadores e peptídios reguladores são, por essa razão, denominados **"peptídios cérebro-intestinais",** e os componentes intrínsecos e extrínsecos que inervam o intestino são, às vezes, chamados de **"eixo cérebro-intestinal".**

RESPOSTA DO TRATO GI A UMA REFEIÇÃO

Este capítulo introdutório traz visão geral da anatomia e dos mecanismos reguladores do trato GI. Nos próximos capítulos, com o objetivo de fornecer detalhes da



● **Figura 26-8.** Sistema nervoso entérico na parede do trato GI.

fisiologia GI, será discutida a **resposta integrada à refeição.** A resposta do corpo à refeição é, classicamente, dividida nas fases cefálica, oral, esofagiana, gástrica, duodenal e intestinal. Em cada fase, a refeição desencadeia certos **estímulos** (p. ex., químicos, mecânicos e osmóticos) que ativam diferentes **vias** (reflexos neurais, parácrinos e humorais) que produzem alterações na **função efetuadora** (secreção e motilidade). Ocorre cruzamento considerável de informações (*cross-talk*) entre os mecanismos reguladores descritos, e isso será discutido nos próximos capítulos. Como ocorre na manutenção da homeostasia de outros sistemas do corpo, o controle do funcionamento GI requer mecanismos reguladores complexos, que detectem os estímulos e atuem de modo dinâmico.

NA CLÍNICA

A doença de Hirschsprung é distúrbio congênito do sistema nervoso entérico, caracterizado por incapacidade para eliminar o mecônio ao nascimento, ou por prisão de ventre crônica grave na infância. O achado característico dessa condição é a ausência de neurônios mioentéricos e submucosos na parte distal do cólon e do reto. Trata-se de distúrbio poligênico, no qual se observam mutações características em pelo menos três classes diferentes de genes envolvidos no desenvolvimento e na diferenciação neuronais.

CONCEITOS-CHAVE

1. O trato GI é um tubo, subdividido em regiões que servem a diferentes funções associadas à digestão e à absorção.
2. O revestimento do trato GI é composto pelas camadas — mucosa, submucosa e muscular.
3. Há três mecanismos de controle principais: o hormonal, o parácrino e o neural.
4. A inervação do trato GI é particularmente interessante, porque é formada por dois componentes, o extrínseco e o intrínseco, que interagem entre si.
5. A inervação extrínseca (corpos celulares fora da parede do trato GI) consiste nas duas subdivisões do SNA: a simpática e a parassimpática. Ambas têm componente sensitivo (aferente) importante.
6. O sistema nervoso intrínseco, ou entérico (corpos celulares na parede do trato GI), é capaz de agir de modo independente da inervação neural extrínseca.
7. Quando uma refeição está em diferentes regiões do trato, os mecanismos sensitivos detectam a presença dos nutrientes e preparam respostas fisiológicas adequadas para cada região. Essas respostas são mediadas por vias endócrinas, parácrinas e neurais.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 27

Fases Cefálica, Oral e Esofágica da Resposta Integrada à Refeição

Neste capítulo, discutiremos os processos que ocorrem no trato gastrointestinal (GI), nos estágios inicias da resposta integrada à refeição. Mesmo antes de o alimento ser ingerido, ocorrem mudanças da fisiologia do trato GI e nessa fase, chamada cefálica, assim como na fase oral (quando o alimento ingerido está na boca), as respostas do trato GI para a presença de alimento são principalmente associadas ao preparo do trato GI para a digestão e absorção. Também discutiremos o transporte do sangue da boca para o esôfago, a fase esofágica da refeição.

FASES CEFÁLICA E ORAL

A principal característica da **fase cefálica** é a ativação do trato GI em prontidão para a refeição. Os estímulos envolvidos são cognitivos e incluem a antecipação e o pensamento sobre o consumo da comida, o estímulo olfatório, o estímulo visual (ver e cheirar uma comida apetitosa, quando se está com fome) e estímulos auditivos. O último pode ser estímulo inesperado, mas foi claramente demonstrado nos experimentos de condicionamento clássicos de Pavlov, nos quais ele pareou estímulos auditivos à apresentação de comida cães; por fim, os estímulos auditivos sozinhos puderam estimular a secreção. A analogia com a vida real é, presumivelmente, ouvir que o jantar está pronto. Todos esses estímulos resultam em aumento do fluxo parassimpático excitatório neural para o intestino. Estímulos sensoriais, como o cheiro, estimulam os nervos sensoriais a ativarem o fluxo parassimpático para o tronco cerebral. Centros mais superiores também estão envolvidos (tais como sistema límbico, hipotálamo e córtex) nos componentes cognitivos dessa resposta. A resposta pode ser positiva e negativa; assim, a antecipação da comida e um estado psicológico da pessoa, como a ansiedade, podem alterar a resposta cognitiva à refeição. Entretanto, a via final comum é a ativação do núcleo motor do vago, no tronco cerebral, região de onde os corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares parassimpáticos saem; a ativação do núcleo leva à atividade aumentada nas fibras eferentes, passando para o trato GI, pelo nervo vago. Por sua vez, as fibras eferentes ativam os neurônios motores pós-ganglionares (referidos como motores porque sua ativação resulta na alteração da função de célula efetora). O fluxo parassimpático aumentado melhora a secreção salivar, a secreção de ácido gástrico, a secreção enzimática do pâncreas, a contração da bexiga e o relaxamento do esfíncter de Oddi (o esfíncter entre o ducto comum da bile e o duodeno). Todas essas respostas melhoram a capacidade do trato GI de receber e digerir o alimento que chega. A resposta salivar é mediada pelo nono nervo craniano; as respostas remanescentes são mediadas pelo nervo vago.

Muitas das características da **fase oral** são distinguíveis da fase cefálica. A única diferença é que a comida está em contato com a superfície do trato GI. Assim, existem estímulos adicionais gerados da boca, ambos mecânicos e químicos **(sabor).** Entretanto, muitas das respostas, que são iniciadas pela presença da comida na cavidade oral, são idênticas às iniciadas na fase cefálica porque a via eferente é a mesma. Aqui, discutiremos as respostas iniciadas, especificamente, na boca, que consiste em sua maior parte no estímulo da secreção salivar.

A boca é importante para a quebra mecânica do alimento e para o início da digestão. A mastigação subdivide e mistura o alimento com as enzimas amilase salivar e lipase lingual e com a glicoproteína mucina, que lubrifica o alimento para a mastigação e deglutição. Absorção mínima ocorre na boca, embora o álcool e alguns fármacos sejam absorvidos na cavidade oral e isso pode ser clinicamente importante. Entretanto, como na fase cefálica, é importante perceber que o estímulo da cavidade oral inicia respostas mais distais do trato GI, incluindo a secreção de aumentada ácido gástrico, a secreção aumentadas de enzimas pancreáticas, a contração da vesícula biliar e o relaxamento do esfíncter de Oddi, mediado pela via eferente vagal.

Propriedades da Secreção

Considerações Gerais

Secreções do trato GI vêm das glândulas associadas ao trato (as glândulas salivares, pâncreas e fígado), das glândulas formadas pela parede do intestino (p. ex., glândulas de Brunner, no duodeno) e pela mucosa intestinal. A natureza exata dos produtos secretórios pode variar tremendamente, dependendo da função da região do trato GI. Entretanto, essas secreções têm características gerais em comum. Secreções do trato GI e das glândulas associadas incluem **água, eletrólitos, proteína** e **agentes humorais.** A água é essencial para gerar um ambiente aquoso, para a ação eficiente das enzimas. A secreção de eletrólitos é importante para a geração de gradientes osmóticos que direcionam o movimento da água. As enzimas digestivas, no fluido secretado, catalisam a quebra de macronutrientes no alimento ingerido. Além do mais, muitas proteínas adicionais secretadas ao longo do trato GI têm funções especializadas, algumas das quais são bem-entendidas, como as da mucina e imunoglobulinas, e outras que estão apenas começando a ser entendidas, tais como dos peptídeos trifoliados.

A secreção é iniciada por sinais múltiplos, associados à refeição, incluindo os componentes químicos, osmóticos e mecânicos. A secreção é provocada pela ação de substâncias efetoras específicas, chamadas **secretagogos,** atuando sobre as células secretórias. Os secretagogos trabalham por uma das três vias, já descritas no capítulo anterior — endócrina, parácrina e neurócrina.

Constituintes das Secreções

Os componentes secretores inorgânicos são específicos de regiões ou de glândulas dependendo das condições particulares requeridas nessa parte do trato GI. Os componentes inorgânicos são eletrólitos, incluindo o H^+ e o HCO_3^-. Dois exemplos de secreções diferentes incluem o ácido (HCl), no estômago, que é importante para ativar a pepsina e começar a digestão de proteínas, e o HCO_3^-, no duodeno, que neutraliza o ácido gástrico e fornece condições ótimas para a ação das enzimas digestivas, no intestino delgado.

Componentes secretórios orgânicos também são específicos de glândulas ou dos órgãos e dependem da função dessa região do intestino. Os constituintes orgânicos são as enzimas (para a digestão), mucina (para lubrificação e proteção da mucosa) e outros fatores como fatores de crescimento, imunoglobulinas e fatores absortivos.

Secreção Salivar

Durante as fases cefálica e oral da refeição, ocorre estimulação considerável da secreção salivar. A saliva tem várias de funções, incluindo as importantes para as respostas integrativas à refeição e outros processos fisiológicos (Tabela 27-1). As principais funções da saliva na digestão incluem lubrificação e umidificação do material para a deglutição, solubilização para o paladar, início da digestão de carboidratos depuração e neutralização do refluxo das secreções gástricas no esôfago.

● Tabela 27-1. Funções da Saliva e da Mastigação

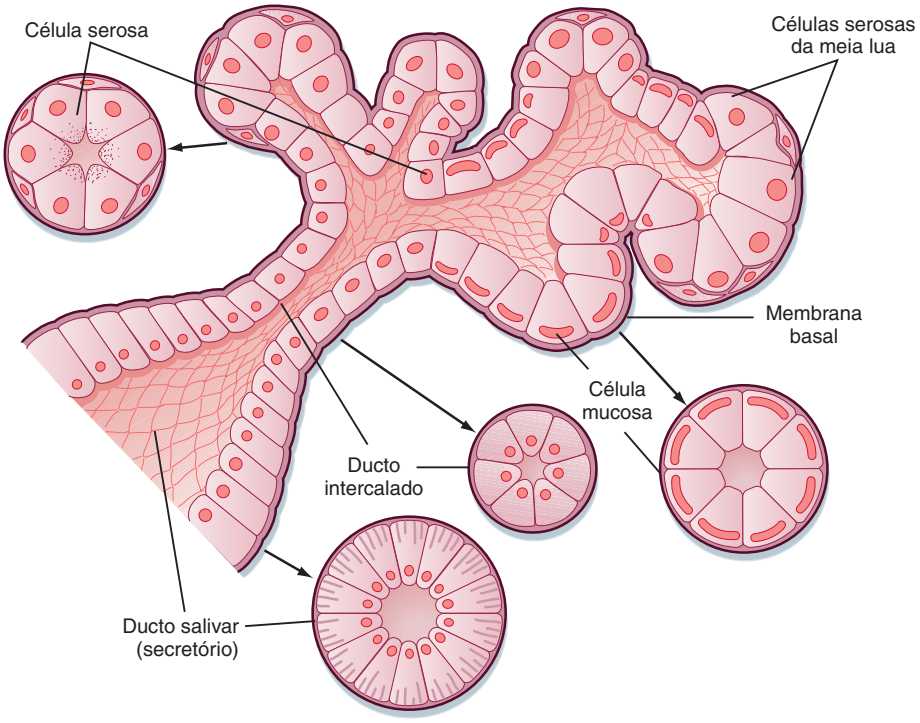
Quebra do alimento em partículas menores
Formação do bolo para a deglutição
Início da digestão do amido e dos lipídios
Facilitação do sabor
Produção do estímulo intraluminal para o estômago
Regulação da ingestão de alimento e do comportamento de ingestão
Limpeza da boca e ação antibacteriana seletiva
Neutralização dos conteúdos gástricos do refluxo
Crescimento da mucosa e proteção do restante do trato GI
Ajuda na fala

A saliva também tem ações antibacterianas, importantes para a saúde da cavidade oral e dentes.

Anatomia Fisiológica das Glândulas Salivares

Existem três pares de glândulas salivares: parótida, submandibular e sublingual. Além disso, muitas glândulas menores são encontradas na língua, nos lábios e no palato. Essas glândulas têm a estrutura típica **tubuloalveolar** das glândulas do trato GI (Fig. 27-1). A parte acinar da glândula é classificada de acordo com suas maiores secreções: serosa ("aquosa"), mucosa ou mista. A glândula parótida produz, principalmente, secreção serosa, a glândula sublingual secreta, na maior parte, muco, e a glândula submandibular produz secreção mista.

As células nas partes terminais secretórias, ou ácinos, são chamadas de células acinares e são caracterizadas por núcleos de situação basal, retículo endoplasmático rugoso abundante, e grânulos secretórios localizados em seu ápice que contêm a enzima amilase e outras proteínas secretadas. Existem também células mucosas nos ácinos; os grânulos nessas células são maiores e



● Figura 27-1. Estrutura geral de glândula secretória túbulo-alveolar associada ao trato digestivo, por exemplo, as glândulas salivares e o pâncreas.

contêm a glicoproteína especializada **mucina.** Existem três tipos de ductos na glândula que transportam as secreções dos ácinos para a abertura da boca e que também modificam a secreção: ductos intercalados drenam o fluido acinar para ductos maiores, os ductos estriados, que drenam esvaziam para os ductos excretores. Um só ducto grande em cada glândula drena a saliva para a boca. As células ductais que revestem os ductos estriados, em particular, modificam a composição iônica e a osmolaridade da saliva.

Composição da Saliva

As propriedades importantes da saliva são grande intensidade do fluxo relativa à massa da glândula, baixa osmolaridade, alta concentração de K^+ e de constituintes orgânicos, incluindo enzimas (amilase, lipase), mucina e fatores de crescimento. Os últimos não são importantes para a resposta integrada à refeição, mas são essenciais para a manutenção a longo prazo do revestimento do trato gastrointestinal.

A composição inorgânica é inteiramente dependente do estímulo e da intensidade do fluxo salivar. Nos humanos, a secreção salivar é sempre hipotônica. Os principais componentes são: Na^+, K^+, HCO_3^-, Ca^{++}, Mg^{++} e Cl^-. Fluoretos podem ser secretados na saliva, e a secreção de fluoreto forma a base do tratamento oral com fluoreto para a prevenção de cáries dentais. A concentração de íons varia com a intensidade da secreção, que é estimulada durante o período pós-prandial.

A **secreção primária** é produzida pelas células acinares nas partes secretórias finais (ácinos) e é modificada pelas células do ducto, quando a saliva passa por eles. A secreção primária é isotônica, e a concentração dos íons principais é similar à do plasma. A secreção é impulsionada de modo predominante pela sinalização dependente de Ca^{++}, que abre os canais apicais de Cl^-, nas células acinares. Por conseguinte, o Cl^- flui para fora do lúmen e estabelece o gradiente osmótico e elétrico. Como o epitélio dos ácinos é relativamente permeável, Na^+ e água, então, passam através do epitélio, via junções celulares (*i. e.*, **transporte paracelular**). O movimento transcelular de água pode também ocorrer, mediado pelos canais de água da aquaporina 5. O conteúdo de amilase e a intensidade de secreção de fluidos variam com o tipo e nível do estímulo. As células do ducto excreto e as células do ducto estriado modificam a secreção primária, para produzir a secreção secundária. As células do ducto reabsorvem Na^+ e Cl^- e secretam K^+ e HCO_3^- no lúmen. No repouso, a secreção salivar final é hipotônica e levemente alcalina. O Na^+ é trocado por prótons, mas alguns dos prótons secretados são reabsorvidos na troca por K^+. O HCO_3^-, por sua vez, é secretado apenas na troca por Cl^-, fornecendo excesso de bases equivalentes. A alcalinidade da saliva é, provavelmente, importante para a restrição do crescimento da microbiota na boca, bem como na neutralização do refluxo de ácido gástrico, quando a saliva é deglutida. Quando a secreção salivar é estimulada, ocorre diminuição no K^+ (mas sempre permanece acima das concentrações plasmáticas), o Na^+ aumenta em direção aos níveis plasmáticos, o Cl^- e o HCO_3^- aumentam e, assim, a secreção fica mais alcalina. Note que a secreção de HCO_3^- pode ser estimulada, diretamente, pela ação de secretagogos nas células do ducto. O epitélio do ducto é relativamente fechado, não tendo a expressão de aquaporina, assim, a água não pode seguir os íons com rapidez suficiente para manter a isotonicidade em fluxo moderado ou alto durante a secreção salivar estimulada. Assim, com o aumento da intensidade da secreção, há menos tempo para a modificação pelos ductos, e a saliva resultante se assemelha à secreção primária, portanto, ao plasma. Entretanto, a [HCO_3^-] permanece alta porque é secretada pelo ducto e, possivelmente, pelas células acinares, pela ação dos secretagogos (Fig. 27-2).

Os constituintes orgânicos da saliva, proteínas e glicoproteínas, são sintetizados, armazenados e secretados pelas células acinares. Os principais produtos são amilase (uma enzima que inicia a digestão do amido), lipase (importante para a digestão lipídica), glicoproteína (mucina que forma muco quando hidratada) e lisozima (ataca as paredes de células bacterianas, para limitar a colonização bacteriana na boca). Embora a amilase salivar comece o processo de digestão de carboidratos, não é necessária em adultos saudáveis, devido ao excesso de amilase pancreática. De maneira similar, a importância da lípase lingual não está clara.

Metabolismo e Fluxo Sanguíneo das Glândulas Salivares

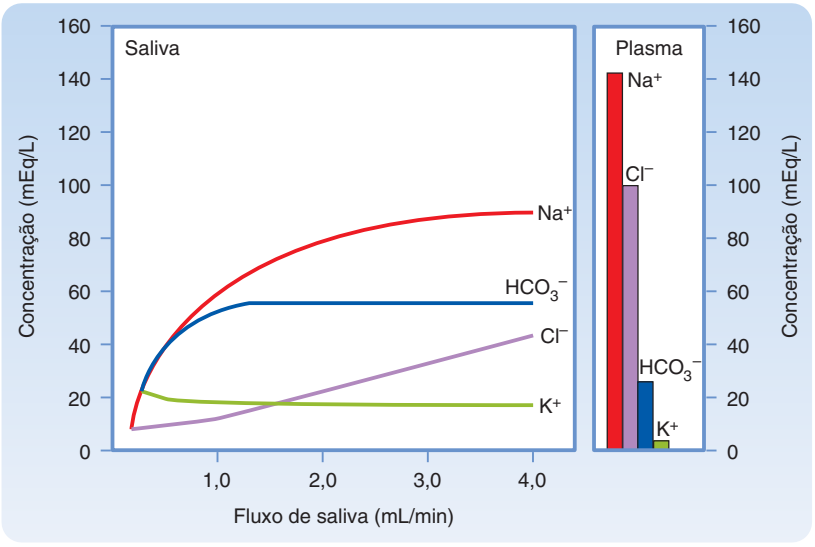
As glândulas salivares produzem fluxo prodigioso de saliva. A intensidade máxima da produção de saliva nos humanos é de cerca de 1 mL/min/g da glândula; assim, nesta intensidade, as glândulas estão produzindo seu próprio peso, em saliva, a cada minuto. As glândulas salivares têm metabolismo elevado e alto fluxo sanguíneo, ambos proporcionais à intensidade da formação de saliva. O fluxo sanguíneo para a máxima secreção salivar nas glândulas é de aproximadamente 10 vezes o de uma massa igual de músculo esquelético se contraindo ativamente. A estimulação dos nervos parassimpáticos para as glândulas salivares aumenta o fluxo sanguíneo pela dilatação da vasculatura das glândulas. O polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) e a acetilcolina são liberados pelas terminações simpáticas parassimpáticas, nas glândulas salivares, e são vasodilatadoras durante a secreção.

Regulação da Secreção Salivar

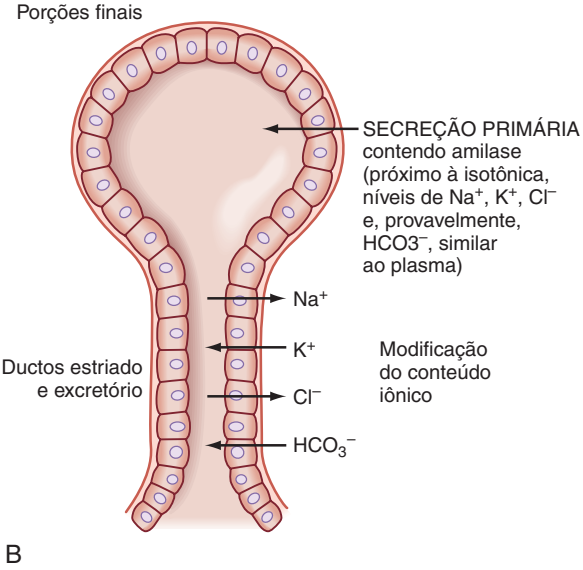
O controle da secreção salivar é exclusivamente neural. Em contrapartida, o controle da maioria das outras secreções do GI é em sua maior parte hormonal. A secreção salivar é estimulada pelas duas subdivisões, simpática e parassimpática, do sistema nervoso autônomo. O controle fisiológico primário das glândulas salivares ocorre por meio do sistema nervoso parassimpático. A excitação dos nervos simpático ou parassimpático para as glândulas salivares estimula a secreção salivar. Se o suprimento parassimpático é interrompido, a salivação fica acentuadamente diminuída e as glândulas salivares se atrofiam.

As fibras simpáticas para as glândulas salivares se ramificam do gânglio cervical superior. As fibras parassimpáticas pré-ganglionares cursam via ramos dos nervos facial e glossofaríngeo (nervos cranianos VII e IX, respectivamente). Essas fibras formam sinapses com neurônios pós-ganglionares, nos gânglios nas glândulas salivares ou próximas a elas. As células acinares e ductos são supridos com terminações nervosas parassimpáticas.

A estimulação parassimpática aumenta a síntese e a secreção de amilase salivar e de mucina, melhora as atividades de transporte do epitélio ductular, aumenta



A



B

● **Figura 27-2. A,** A composição da secreção salivar como função da intensidade do fluxo salivar, comparado com a concentração de íons no plasma. A saliva é hipotônica em relação ao plasma, em todas as intensidades do fluxo. A [HCO_3^-] na saliva excede à do plasma, exceto nas intensidades muito baixas do fluxo. **B,** Representação esquemática de modelo de dois estágios de secreção salivar. A secreção primária, contendo amilase e eletrólitos, é produzida nas células acinares. A concentração de eletrólitos no plasma é similar à da secreção primária, mas é modificada quando passa pelos ductos, que absorvem Na^+ e Cl^- e secretam K^+ e HCO_3^-.

muito o fluxo sanguíneo para as glândulas e estimula o metabolismo glandular e seu crescimento.

Mecanismos Iônicos da Secreção Salivar

Transporte de Íons nas Células Acinares. A Figura 27-3 mostra vista simplificada dos mecanismos de secreção de íons, pelas células acinares serosas. A membrana basolateral da célula contém **Na^+,K^+-ATPase** e um **co-transportador de Na^+-K^+-2Cl^-**. O gradiente de concentração para o Na^+ através da membrana basolateral, que é dependente da Na^+,K^+-ATPase, produz a força impulsionadora para a entrada de Na^+, K^+ e Cl^- na célula. Cl^- e HCO_3^- deixam a célula acinar e entram no lúmen, via canal de ânions localizado na membrana apical da célula acinar. Essa secreção de ânions promove a entrada de Na^+ e, assim, da água para o lúmen acinar via as junções celulares ligeiramente permeáveis.

A secreção de fluido de células acinares é muito aumentada em resposta às elevações da [Ca^{++}] intracelular, como resultado da ativação do receptor muscarínico para acetilcolina.

Transporte Iônico nas Células Ductulares. A Figura 27-4 mostra um modelo simplificado dos processos de transporte iônico nas células epiteliais dos ductos excretórios e estriados. A Na^+,K^+-ATPase, localizada na membrana basolateral, mantém os gradientes eletroquímicos para o Na^+ e o K^+, que produzem a maioria dos outros processos de transporte iônico da célula. Na membrana apical, a operação paralela dos transportadores antiportes para Na^+, H^+, Cl^-, HCO_3^- e H^+-K^+ resulta na absorção de Na^+ e de Cl^- do lúmen e secreção de K^+ e HCO_3^- para o lúmen. A impermeabilidade relativa ao epitélio ductular à água evita que os ductos absorvam água em excesso por osmose.

Deglutição

A deglutição pode ser iniciada voluntariamente, mas em seguida fica quase totalmente sob o controle reflexo. O **reflexo da deglutição** é sequência rigidamente ordenada de eventos, que levam o alimento da boca para a faringe e de lá para o estômago. Esse reflexo também inibe a respiração e impede a entrada do alimento na

NO NÍVEL CELULAR

As células acinares e células dos ductos das glândulas salivares respondem a agonistas colinérgicos e adrenérgicos. Os nervos estimulam a liberação de acetilcolina, norepinefrina, substância P e VIP pelas glândulas salivares, e esses hormônios aumentam a secreção da amilase e o fluxo de saliva. Esses neurotransmissores atuam, principalmente, pela elevação da concentração intracelular de AMPc e pelo aumento na concentração de Ca^{++} no citosol. A acetilcolina e a substância P, atuando sobre os receptores muscarínicos e taquicíninicos, respectivamente, aumentam a concentração citosólica de Ca^{++} nas células acinares serosas. Em contrapartida, a norepinefrina, atuando sobre os receptores β, e o VIP, atuando sobre seus receptores, aumentam a concentração de AMPc nas células acinares. Os agonistas que elevam a concentração de AMPc nas células acinares serosas promovem a secreção que é rica em amilase; agonistas que mobilizam o Ca^{++} promovem a secreção que é mais volumosa, mas têm concentração mais baixa de amilase. Os agonistas que mobilizam o Ca^{++} podem também elevar a concentração de GMPc, que pode mediar os efeitos tróficos, provocados por esses agonistas.

traqueia durante a deglutição. A via aferente do reflexo da deglutição começa quando os receptores de estiramento, mais notadamente os próximos à abertura da faringe, são estimulados. Impulsos sensoriais desses receptores são transmitidos para uma área no bulbo e na ponte inferior, chamada centro da deglutição. Os impulsos motores passam do centro da deglutição para a musculatura da faringe e do esôfago superior, via vários nervos cranianos e para o restante do esôfago por neurônios motores vagais.

A sequência dos eventos na deglutição é mostrada na Figura 27-5. A fase voluntária da deglutição é iniciada quando a ponta da língua separa um bolo da massa de alimento na boca. Primeiro, a ponta da língua, depois as partes posteriores da língua pressionam contra o palato duro. A ação da língua move o bolo para cima e, então, para trás da boca. O bolo é forçado para a faringe, que estimula receptores de tato, que iniciam o reflexo da deglutição. A fase faríngea da deglutição envolve a seguinte sequência de eventos, que ocorrem em menos de 1 segundo: (1) o palato mole é puxado para cima e as dobras palatofaríngeas movimentam-se para dentro, uma em direção à outra; esses movimentos evitam o refluxo do alimento para a nasofaringe e abrem uma estreita passagem pela qual o alimento se move para a faringe; (2) as cordas vocais se aproximam e a laringe é movida para trás e para cima, contra a epiglote; essas ações evitam que o alimento entre na traqueia e ajuda a abrir o esfíncter esofágico superior (EES); (3) O EES

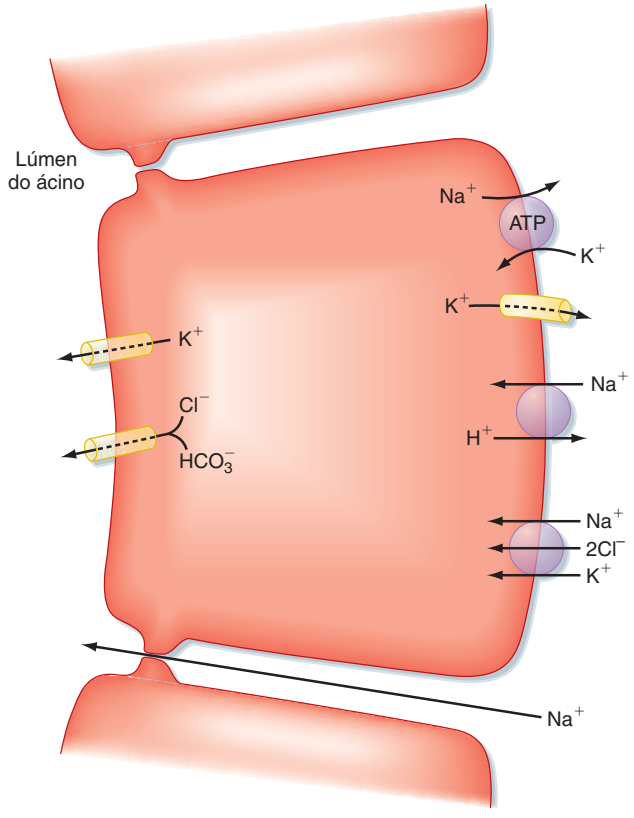


Figura 27-3. Mecanismo de transporte iônico envolvido na secreção de amilase e de eletrólitos nas células acinares salivares.

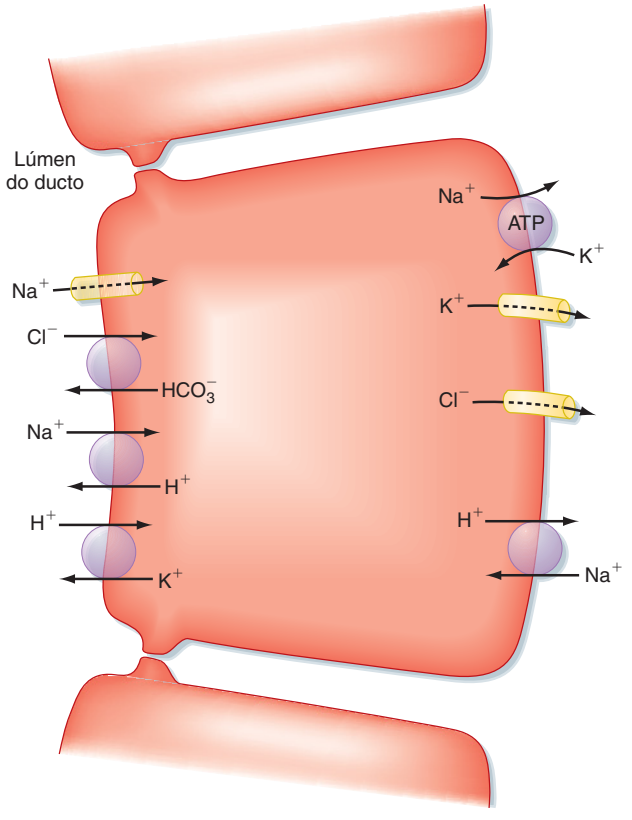


Figura 27-4. Mecanismo de transporte iônico envolvido na secreção e absorção nas células epiteliais do ducto estriado e excretório da glândula salivar.

NA CLÍNICA

A **xerostomia,** ou boca seca, é causada pela diminuição da secreção salivar. Pode ser congênita ou se desenvolver como parte de processo autoimune. A diminuição da secreção reduz o pH da cavidade oral, que causa problemas nos dentes e é associado a erosões esofágicas. A secreção reduzida também causa dificuldade de deglutição.

NA CLÍNICA

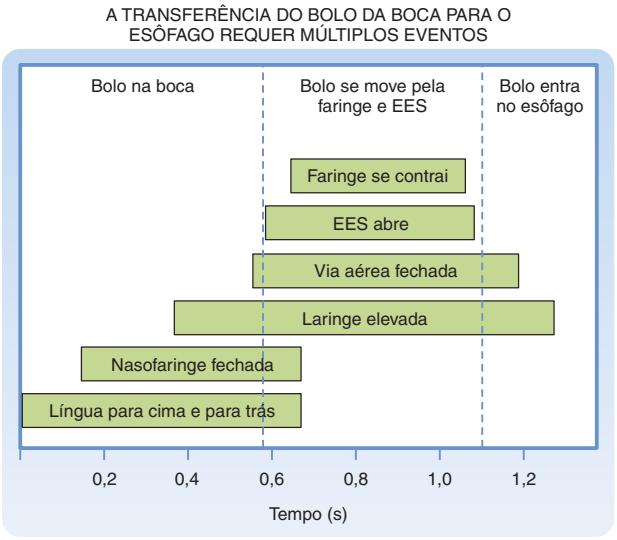
A capacidade de medir e de monitorar grande número de componentes moleculares que são indicativos da saúde é útil no diagnóstico e monitoramento. A saliva é de fácil acesso, e a sua coleta não é invasiva. É usada para identificar indivíduos com doença (presença de biomarcadores) e monitorar o progresso de indivíduos afetados pelo tratamento. Em endocrinologia, os níveis dos esteroides podem ser medidos na forma livre, ao invés de nas formas livre e ligada, no plasma (p. ex., o hormônio do estresse cortisol e os hormônios sexuais estradiol, progesterona e testosterona). As infecções virais, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o herpes, a hepatite C e a infecção pelo vírus Epstein-Barr, podem ser detectadas pelas técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR). As infecções bacterianas, tais como ***Helicobacter pilori***, podem ser detectadas na saliva e também ser usadas para monitorar os níveis dos fármacos.

se relaxa para receber o bolo alimentar; e (4) os músculos constritores superiores da faringe se contraem fortemente para forçar o bolo profundamente na faringe. É iniciada uma onda peristáltica com a contração dos músculos constritores superiores faríngeos, e a onda se move em direção ao esôfago. Essa onda força o bolo de comida através do EES relaxado. Durante o estágio faríngeo da deglutição, a respiração também é reflexamente inibida. Após o bolo alimentar passar pelo EES, uma ação reflexa faz com que o esfíncter se contraia.

FASE ESOFÁGICA

O **esôfago,** o **EES** e o **esfíncter esofágico inferior (EEI)** executam duas funções principais (Fig. 27-6). Primeira, impulsionam o alimento da boca para o estômago. Segunda, os esfíncteres protegem as vias aéreas, durante a deglutição, e protegem o esôfago das secreções gástricas ácidas.

Os estímulos que iniciam as variações da atividade do músculo liso que resultam nessas funções **propulsoras** e **protetoras** são mecânicos e consistem em estímulo faringeano, durante a deglutição, e em distensão da parede esofágica. As vias são exclusivamente neurais e envolvem reflexos extrínsecos e intrínsecos. Os aferentes mecanossensitivos nos nervos extrínsecos (vagos)



● **Figura 27-5.** Sequência de eventos motores na faringe e no esfíncter esofágico superior (EES), durante a deglutição.

NA CLÍNICA

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é denominada, comumente, azia ou indigestão. Ocorre quando o esfíncter esofágico inferior permite que o conteúdo ácido do estômago reflua de volta para a parte distal do esôfago. Essa região do esôfago, diferente do estômago, não tem sistema robusto para proteger o revestimento mucoso. Assim, o ácido ativará as fibras de dor e resultará em desconforto e dor. Isso não é um fenômeno incomum, mesmo em indivíduos saudáveis. A longo prazo, o refluxo contínuo pode resultar em lesão da mucosa esofágica. Nesse caso, essa condição é classificada como DRGE e pode ser tratada com antagonistas do receptor H_2 que reduzem a secreção de gástrica ácida, como a ranitidina ou inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol.

e intrínsecos respondem à distensão esofagiana. Essas vias incluem a ativação de vias reflexas pelo tronco cerebral (extrínsecas, vago) ou apenas de vias intrínsecas. O músculo estriado é regulado pelo núcleo ambíguo no tronco cerebral e o músculo liso é regulado pelo efluxo parassimpático via nervo vago. As variações da função resultante dos estímulos mecânicos e da ativação das vias reflexas são peristaltismo do músculo estriado e liso, relaxamento do EEI e relaxamento da porção proximal do estômago.

Anatomia Funcional do Esôfago e Estruturas Associadas

O esôfago, como o restante do trato GI, tem duas camadas de músculo — circular e longitudinal —, mas o esôfago é um dos dois locais, no trato GI, onde ocorre músculo estriado, o outro local é o esfíncter anal externo. O tipo de músculo (estriado ou liso) no esôfago varia ao longo do seu comprimento. O EES e EEI são forma-

dos pelo espessamento do músculo estriado ou liso circular, respectivamente.

Atividade Motora durante a Fase Esofágica

O EES, esôfago e o EEI atuam de modo coordenado para impulsionar o material da faringe para o estômago. Ao final da deglutição, o bolo passa pelo EES, e a presença do bolo, pela estimulação de mecanorreceptores e de vias reflexas, inicia a onda peristáltica (contração alternando com relaxamento do músculo) ao longo do esôfago, o que é chamado **peristaltismo primário** (Fig. 27-7). Essa onda se desloca pelo esôfago para baixo, lentamente (3 a 5 cm/s). A distensão do esôfago pelo movimento do bolo desencadeia outra onda, chamada peristaltismo secundário. Frequentemente, o **peristaltismo secundário** repetitivo é necessário para retirar o bolo do esôfago. A estimulação da faringe pela deglutição do bolo também produz o relaxamento reflexo do EEI e da região mais proximal do estômago. Assim, quando o bolo atinge o EEI, ele está relaxado para permitir a passagem do bolo para o estômago. De maneira similar, a porção do estômago que recebe o bolo fica relaxada. Além disso, a distensão do esôfago produz o relaxamento receptivo do estômago. A parte proximal do estômago relaxa ao mesmo tempo que o EEI; isso ocorre a cada deglutição e sua função é permitir que o estômago acomode grandes volumes com um aumento mínimo da pressão intragástrica. Esse processo é chamado de **relaxamento receptivo** (Fig. 27-8).

O EEI também tem função protetora importante. Participa da prevenção de refluxo ácido do estômago de volta para o esôfago; contração tônica fraca do EEI está associada à doença do refluxo, a erosão gradual da mucosa esofágica, que não está bem-protegida como a mucosa gástrica e duodenal. Também existe evidência de que o peristaltismo, na ausência da deglutição (peristaltismo secundário), é importante para a remoção dos conteúdos gástricos do refluxo.

CONCEITOS-CHAVE

1. As fases cefálica e oral da refeição partilham muitas características e preparam o restante do trato GI para a refeição; essas respostas são mediadas, neuralmente, de modo predominante, por fibras nervosas do vago.
2. A secreção salivar tem funções importantes e, junto com a mastigação do alimento, permite a formação de bolo, que pode ser deglutido e transportado, ao longo do esôfago, para o estômago.

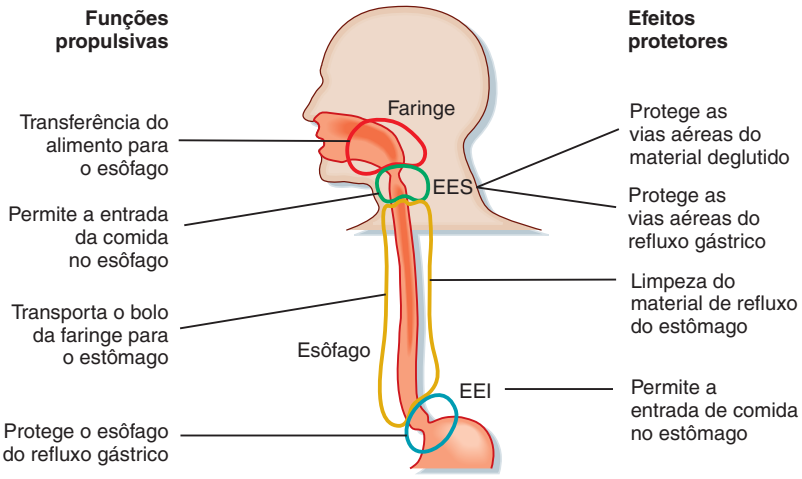


Figura 27-6. O esôfago e os esfíncteres associados têm múltiplas funções envolvidas no movimento do alimento da boca para o estômago e também na proteção das vias aéreas e do esôfago.

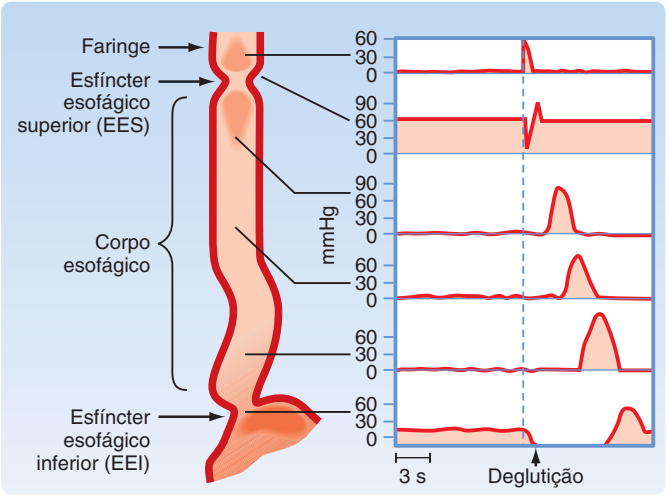
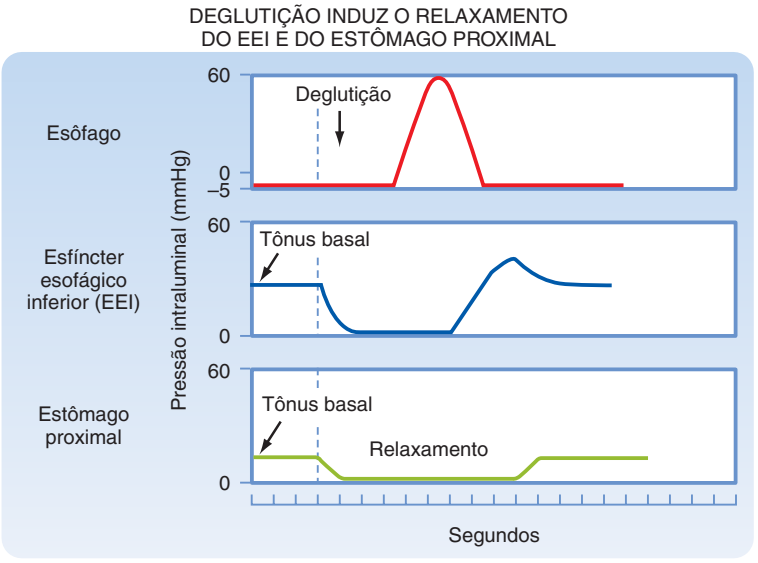


Figura 27-7. Variações da pressão em regiões diferentes da faringe, esôfago e esfíncteres associados, durante a deglutição. O traçado de pressão é uma representação diagramática da obtida durante manometria em humano acordado. A estimulação da faringe pela presença do bolo inicia diminuição da pressão (= abertura) do EES e onda peristáltica de contração ao longo do esôfago. A estimulação da faringe também relaxa o músculo liso do EEI, para preparar para a entrada do alimento.



● **Figura 27-8.** Deglutição na forma de estímulo faríngeo induz o relaxamento reflexo neural do EEI e da parte proximal do estômago para permitir a entrada do alimento.

3. A composição da saliva secretada varia com a intensidade do fluxo, que é estimulado durante a refeição. A secreção primária vem de células nos ácinos e é modificada por células epiteliais, enquanto passa pelos ductos.
4. A regulação da secreção salivar é, exclusivamente, neural; a inervação parassimpática é a mais importante na resposta ao alimento.
5. O reflexo da deglutição é uma sequência rigidamente ordenada de eventos que impulsionam o alimento da boca para a faringe e daí para o estômago.
6. A principal função do esôfago é impulsionar o alimento da boca para o estômago. O esôfago tem esfíncteres em cada extremo que estão envolvidos em funções protetoras importantes na deglutição e na preservação da integridade da mucosa do esôfago.
7. O peristaltismo esofágico (primário) é estimulado pela excitação mecânica da faringe e o peristaltismo secundário é estimulado pela distensão da parede esofágica.
8. A função esofágica e os esfíncteres associados são regulados por vias neurais extrínsecas e intrínsecas.

CAPÍTULO 28

Fase Gástrica da Resposta Integrada à Refeição

Neste capítulo, estudaremos a fisiologia do trato gastrointestinal (GI) quando o alimento está no estômago (*i. e.*, a fase gástrica da digestão). Este capítulo discute a função gástrica e sua regulação, somada às variações nas funções que ocorrem em regiões mais distais to trato GI. As principais funções do estômago são a de servir como reservatório temporário para os alimentos e iniciar a digestão proteica, por meio da secreção de ácido e do precursor enzimático pepsinogênio. Outras funções são listadas na Tabela 28-1.

O alimento que chega ao estômago, vindo do esôfago, produz estimulação mecânica da parede gástrica, pela distensão e pelo estiramento do músculo liso. Nutrientes predominantemente oligopeptídeos e aminoácidos também provocam estimulação química quando presentes, no lúmen gástrico. A regulação da função do estômago, durante a fase gástrica, é dependente de componentes endócrinos, parácrinos e neurais. Esses componentes são ativados por estímulos mecânicos e químicos, que resultam em vias reflexas neurais intrínsecas e extrínsecas, importantes para a regulação da função gástrica. Neurônios aferentes que se dirigem do trato GI para o sistema nervoso central (e, numa menor extensão, para a medula espinal) via nervo vago respondem a esses estímulos mecânicos e químicos e ativam a eferência parassimpática.

As vias endócrinas incluem a liberação de **gastrina,** que estimula a secreção gástrica, e a liberação de **somatostatina,** que inibe a secreção gástrica. Importantes vias parácrinas incluem a liberação de **histamina,** que estimula a secreção gástrica ácida. As respostas causadas pela ativação dessas vias podem ser secretoras e motoras; respostas secretoras incluem a secreção de ácido, de pepsinogênio, muco, do fator intrínseco, de gastrina, de lípase e de HCO_3^-. Em geral, essas secreções iniciam a digestão proteica e protegem a mucosa gástrica. Respostas motoras (variações da atividade da musculatura lisa) podem ser inibição da motilidade da parte proximal do estômago (relaxamento receptivo) e estimulação da motilidade da parte distal do estômago, que causa peristaltismo do antro. Essas alterações da motilidade desempenham importantes papéis no armazenamento e na mistura do alimento com as secreções e estão também envolvidas na regulação do fluxo do conteúdo para fora do estômago.

ANATOMIA FUNCIONAL DO ESTÔMAGO

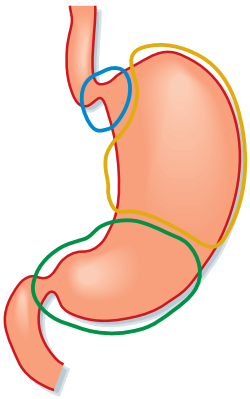
O estômago é dividido em três regiões: a **cardia,** o **corpo** (também referido como fundo ou *corpus*) e o **antro** (Fig. 28-1). No entanto, ao discutir a fisiologia do estômago, é útil pensar nele como subdividido em duas regiões *funcionais*: as partes **proximal** e a **distal** do estômago. A porção proximal do estômago (chamada de proximal porque é a mais craniana) e a porção distal (mais longe da boca) têm funções bem-diferentes na resposta pós-prandial ao alimento, o que será discutido adiante.

O revestimento interno do estômago é recoberto por epitélio colunar dobrado, para formar em as **criptas gástricas** (*gastric pits*); cada cripta (ou fosseta) é a abertura de ducto, no qual uma ou mais glândulas gástricas lançam suas secreções (Fig. 28-2). As criptas gástricas respondem por fração significativa da área da superfície total da mucosa gástrica. A mucosa gástrica é dividida em três regiões distintas, com base na estrutura e suas glândulas. A pequena região glandular da cárdia, localizada logo abaixo do esfíncter esofágico inferior (EEI), contém, principalmente, células glandulares de secreção de muco. O restante da mucosa gástrica é dividido na **região glandular oxíntica** ou **parietal** (secretora de ácido), localizada acima da incisura gástrica (equivalente à parte proximal do estômago), e a região glandular pilórica, localizada abaixo da incisura (equivalente à parte distal do estômago).

A estrutura da glândula gástrica da região glandular oxíntica é ilustrada na Figura 28-2. As células epiteliais da superfície se estendem, por pequena extensão, para o interior da abertura do ducto. Essa abertura da glândula é chamada **istmo** e tem o interior recoberto com células mucosas superficiais e poucas células parietais. As células mucosas do colo estão localizadas no estreito **colo** da glândula. As células parietais ou oxínticas, que secretam HCl e o fator intrínseco (envolvido na absorção da vitamina B_{12}), e as **células principais** ou **pépticas,** que secretam pepsinogênio, estão localizadas na profundidade da glândula. Glândulas oxínticas contêm também **células semelhantes a células enterocromafins**

Tabela 28-1. Funções do Estômago

Armazenamento — atua como reservatório temporário para o alimento
Secreção de H^+ para matar micro-organismos e converter pepsinogênio em sua forma ativa
Secreção do fator intrínseco, para absorver a vitamina B_{12} (cobalamina)
Secreção de muco e HCO_3^-, para proteger a mucosa gástrica
Secreção de água para lubrificação para prover suspensão aquosa dos nutrientes
Atividade motora para misturar as secreções (H^+ e pepsina) com o alimento ingerido
Atividade motora coordenada que regula o esvaziamento do conteúdo para o interior do duodeno



Região	Secreção luminal	Motilidade
EEI* e cárdia	Muco e HCO_3^-	Prevenção do refluxo Entrada do alimento Regulação da eructação
*EEI é parte do esôfago		
Fundo e corpo	H^+ Fator intrínseco Muco HCO_3^- Pepsinogênios Lipase	Reservatório Força tônica durante o esvaziamento
Antro e piloro	Muco e HCO_3^-	Misturar Triturar Peneirar Regulação do esvaziamento

Figura 28-1. As três regiões funcionais do estômago. As regiões têm diferentes secreções luminais e padrões de atividade da musculatura lisa, indicadores de suas funções características, em resposta ao alimento.

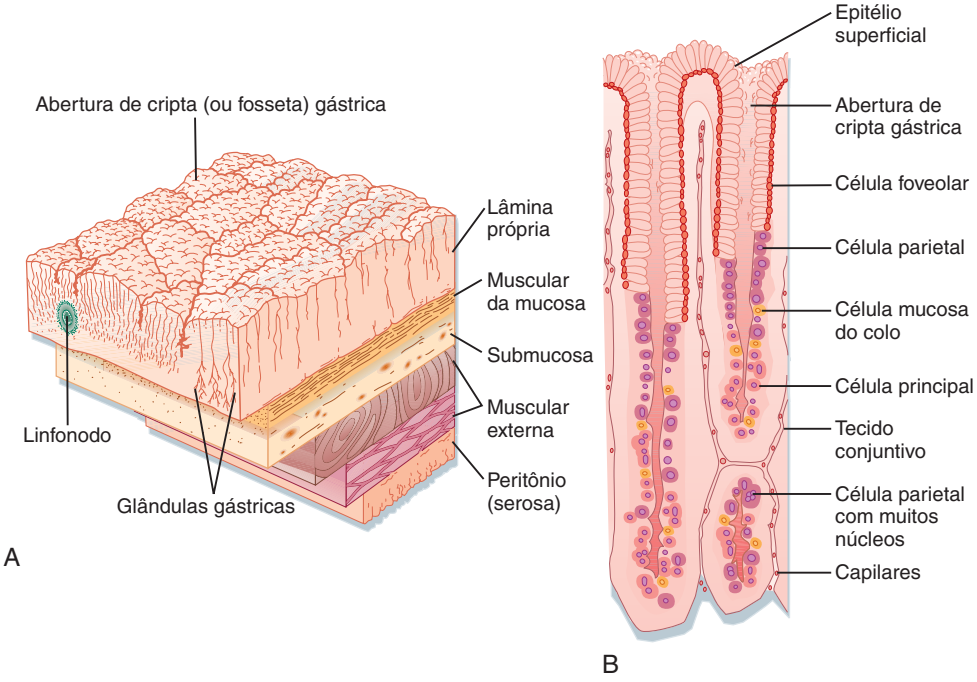


Figura 28-2. Representação da estrutura da mucosa gástrica mostrando corte pela parede do estômago **(A)** e estrutura detalhada das glândulas gástricas e tipos celulares da mucosa **(B).**

(*enterochromaffin-like*) (CSCEC) que secretam histamina, e células D, que secretam somatostatina. Células parietais são particularmente numerosas nas glândulas do fundo, ao passo que células secretoras de muco são mais numerosas nas glândulas da região pilórica (antral). Ainda mais, as glândulas pilóricas contêm células G, que secretam o hormônio gastrina. As glândulas parietais podem também ser divididas em regiões: o colo (células mucosas do colo e células parietais) e a base (células pépticas/principais e células parietais). Células endócrinas estão dispersas por toda a glândula.

SECREÇÃO GÁSTRICA

O fluido secretado pelo estômago é chamado suco gástrico. O suco gástrico é uma mistura das secreções das células da superfície epitelial e as secreções das glândulas gástricas. Um dos componentes mais importantes do suco gástrico é o H^+, secreção que ocorre em presença de gradiente de concentração muito acentuado. Dessa forma, a secreção de H^+ pela mucosa parietal é processo energético intensivo. O citoplasma das células parietais é, densamente, preenchido com mitocôndrias, que se estima ocupem 30% a 40% do volume celular. A principal função do H^+ é a conversão do pepsinogênio inativo (a principal enzima do estômago) em pepsinas, que iniciam a digestão proteica, no estômago. Além disso, esses íons são importantes para impedir a invasão e a colonização do intestino por bactérias e outros patógenos que podem ter sido ingeridos com o alimento. O estômago também secreta quantidades significativas de HCO_3^- e muco, importante para proteção da mucosa gástrica contra o ambiente luminal acídico e péptico. No entanto, em humanos saudáveis, a única secreção gástrica essencial é o fator intrínseco, que é necessário para a absorção da vitamina B_{12} **(cobalami-**

na). As funções de outros componentes do suco gástrico são redundantes com as secreções fornecidas distalmente no trato GI.

Composição das Secreções Gástricas

Assim como outras secreções GI, o suco gástrico tem constituintes inorgânicos e orgânicos, junto com água. Entre os componentes importantes do suco gástrico estão HCl, sais, pepsinas, fator intrínseco, muco e HCO_3^-. A secreção de todos estes componentes aumenta após a refeição.

Constituintes Inorgânicos do Suco Gástrico

A composição iônica do suco gástrico depende da intensidade da secreção. Quanto maior a intensidade secretória, maior a concentração de íons H^+. Nas menores intensidades secretórias, a $[H^+]$ diminui e a $[Na^+]$ aumenta. A $[K^+]$ é sempre maior no suco gástrico que no plasma. Consequentemente, vômitos prolongados podem levar à hipocalemia. Em todas as intensidades da secreção, o Cl^- é o principal ânion do suco gástrico. Nas altas intensidades da secreção, o suco gástrico se assemelha à solução isotônica de HCl. O HCl gástrico converte o pepsinogênio em pepsinas ativas e produz o pH ácido, em que as pepsinas estão ativas.

A intensidade da secreção gástrica de H^+ varia, consideravelmente, entre os indivíduos. Nos humanos, as intensidades basais (não estimuladas) da produção de H^+ gástrico varia, tipicamente, em torno de 1 a 5 mEq/h. Durante a estimulação máxima, a produção de HCl aumenta para 6 a 40 mEq/h. A intensidade basal é maior durante a noite e menor cedo pela manhã. O número total de células parietais no estômago de indivíduos normais varia muito, e isso é, em parte, responsável pela grande variação nas intensidades das secreções basal e estimulada de HCl.

Constituintes Orgânicos do Suco Gástrico

O constituinte orgânico predominante do suco gástrico é o **pepsinogênio,** a pró-enzima inativa da pepsina. As pepsinas referidas coletivamente como "pepsina" são um grupo de proteases secretadas pelas células principais das glândulas gástricas. Os pepsinogênios estão contidos em grânulos de zimogênio ligados à membrana das células principais. Os grânulos de zimogênio liberam seu conteúdo por exocitose quando as células principais são estimuladas a secretar (Tabela 28-2). Os pepsinogênios são convertidos em pepsinas ativas, pela clivagem de ligações ácido-lábeis. Quanto menor o pH, mais rápida é a conversão. Pepsinas também atuam, proteoliticamente, sobre os pepsinogênios para formar mais pepsina. As pepsinas têm maior atividade proteolítica no pH 3 ou menores. As pepsinas podem digerir até 20% das proteínas de refeição típica e não são necessárias para a digestão, porque sua função pode ser substituída pelas proteases pancreáticas. Quando o pH do lúmen duodenal é neutralizado, as pepsinas são inativadas pelo pH neutro.

O **fator intrínseco,** uma glicoproteína secretada pelas células parietais do estômago, é necessário para a absorção normal da vitamina B_{12}. O fator intrínseco é liberado em resposta aos mesmos estímulos que desencadeiam a secreção do HCl pelas células parietais. A secreção do fator intrínseco é a única função gástrica essencial à vida humana.

● Tabela 28-2. Estimulação das Células Principais na Resposta Integrada ao Alimento

Estimulante	Fonte
Acetilcolina (ACh)	Neurônios entéricos
Gastrina	Células G no antro gástrico
Histamina	Células ECL no corpo gástrico
Colecistocinina (CCK)	Células I no duodeno
Secretina	Células S no duodeno

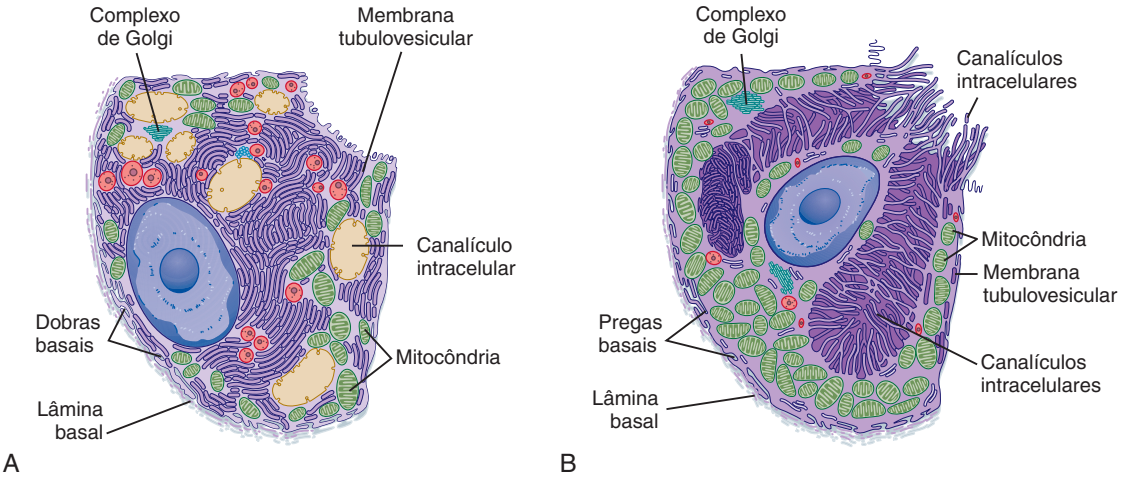
Mecanismos Celulares da Secreção Gástrica

As células parietais têm ultraestrutura distintiva (Fig. 28-3). Uma ramificação de canalículos secretores ramificados cursa pelo citoplasma e são conectados por saída comum na superfície luminal da célula. Microvilosidades revestem a superfície dos **canalículos secretores.** O citoplasma das células parietais não estimuladas contém numerosos túbulos e vesículas, chamados sistema túbulo-vesicular. As membranas das túbulo-vesículas contêm as proteínas de transporte, responsáveis pela secreção de H^+ e de Cl^-, para o interior do lúmen da glândula. Quando as células parietais são estimuladas a secretar HCl (Fig. 28-3), as **membranas tubulovesiculares** se fundem à membrana plasmática dos canalículos secretores. Essa extensa fusão de membranas aumenta muito o número de proteínas de antiporte de H^+-K^+ na membrana plasmática dos canalículos secretores. Quando as células parietais secretam ácido gástrico na intensidade máxima, H^+ é bombeado contra o gradiente de concentração que é em torno de 1 milhão de vezes. Dessa forma, o pH é 7, no citosol das células parietais, e 1, no lúmen da glândula gástrica.

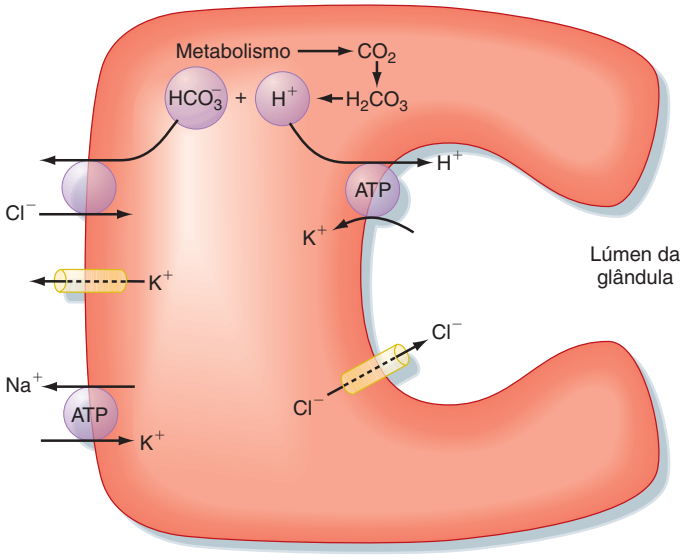
O mecanismo celular da secreção de H^+ pelas células parietais está representado na Figura 28-4. O Cl^- penetra na célula através da membrana basolateral em troca de HCO_3^-, gerado na célula, pela ação da anidrase carbônica, que produz HCO_3^- e H^+. O H^+ é secretado através da membrana luminal pela H^+,K^+-ATPase em troca por K^+. O Cl^- entra no lúmen por canal iônico (um canal de Cl^- tipo ClC), localizado na membrana luminal. Aumento do Ca^{++} e do AMPc intracelular estimula o transporte da membrana luminal do Cl^- e K^+. Um aumento na condutância de K^+ hiperpolariza o potencial de membrana luminal, o que aumenta a força motriz para o efluxo do Cl^- através da membrana luminal. O canal de K^+ na membrana basolateral, também medeia o efluxo do K^+ que se acumula na célula parietal, pela a atividade da H^+,K^+-ATPase. Além disso, o AMPc e o Ca^{++} promovem o tráfego de canais de Cl^- para a membrana luminal e a fusão de túbulo-vesículas citosólicas contendo H^+,K^+-ATPase com a membrana dos canalículos secretores (Figs. 28-3 e 28-4). A secreção de H^+ das células parietais é também acompanhada pelo transporte de HCO_3^- para o interior da corrente sanguínea, para manter o pH intracelular.

Secreção de HCO_3^-

As células epiteliais superficiais também secretam fluido aquoso que contém Na^+ e Cl^- em concentrações similares às do plasma, mas com maior concentração de K^+ e de HCO_3^-. O HCO_3^- fica retido no muco viscoso que recobre a superfície do estômago; dessa forma, o muco



● **Figura 28-3.** Ultraestrutura da célula parietal. **A,** Célula parietal em repouso, mostrando seu aparato tubulovesicular no citoplasma e os canalículos intracelulares. **B,** Célula parietal ativada secretando ácido. As tubulovesículas se fundiram com as membranas dos canalículos intracelulares, que estão agora abertos para o lúmen da glândula e alinhados com microvilosidades longas e abundantes.



● **Figura 28-4.** Mecanismo de secreção de H^+ e Cl^- pelas células parietais ativadas na mucosa gástrica.

secretado pela mucosa em repouso recobre o estômago com cobertura pegajosa e alcalina. Quando o alimento é ingerido, aumentam ainda mais, a de secreção tanto do muco quanto do HCO_3^-.

Secreção do Muco

As secreções que contêm **mucinas** são viscosas e pegajosas e, coletivamente, referidas como muco. Mucinas são secretadas por células mucosas do colo localizadas nos colos das glândulas gástricas e pelas células epiteliais superficiais do estômago. O muco é armazenado, em grandes grânulos, no citoplasma apical das células mucosas do colo e das células epiteliais superficiais e é liberado por exocitose.

As mucinas gástricas têm cerca de 80% de carboidrato de seu peso e consistem em quatro monômeros similares com, aproximadamente, 500.000 Da cada, unidos por pontes de dissulfeto (Fig. 28-5). Essas mucinas teraméricas formam um gel pegajoso, que adere à superfície do estômago. No entanto, ele está sujeito a proteólise pelas pepsinas, que quebram as pontes de dissulfeto próximas ao centro do tetrâmero. A proteólise libera fragmentos que não formam géis e, então, dissolvem a camada protetora de muco. A manutenção da camada de muco protetor requer síntese contínua de novas mucinas tetraméricas, para repor as mucinas clivadas pelas pepsinas.

O muco é secretado em intensidade significativa no estômago em repouso. A secreção de muco é estimulada por alguns dos mesmos estímulos que aumentam as secreções ácidas e de pepsinogênio, especialmente, pela acetilcolina, liberada pelas terminações nervosas parassimpáticas, próximas a glândulas gástricas. Se a mucosa gástrica é mecanicamente deformada, reflexos nervosos são evocados para aumentar a secreção mucosa.

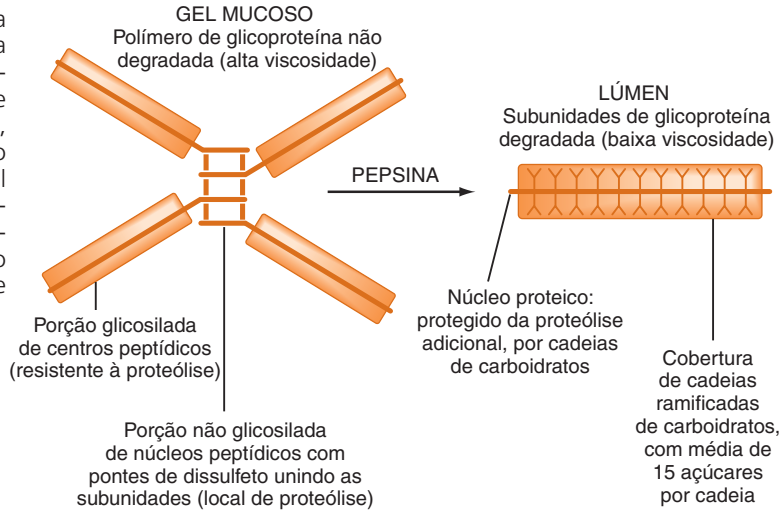
Regulação de Secreção Gástrica

A inervação parassimpática pelo nervo vago é o estimulante mais forte da secreção gástrica de H^+. Fibras efe-

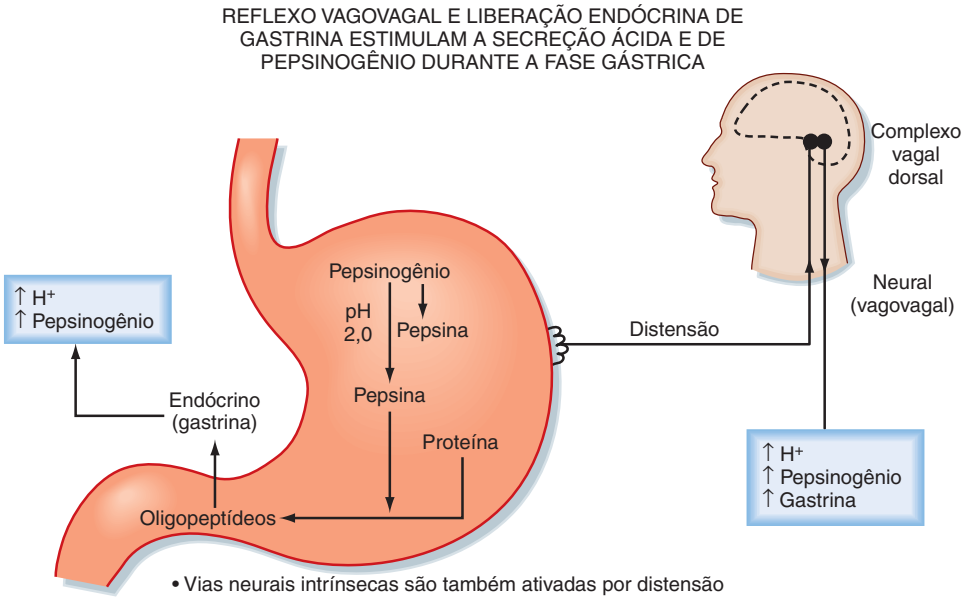
rentes extrínsecas terminam em neurônios intrínsecos que inervam as células parietais, as células ECL, que secretam o mediador parácrino histamina, e as células endócrinas, que secretam o hormônio gastrina. Ainda mais, a estimulação vagal produz secreção de pepsinogênio, de muco, do HCO_3^- e fator intrínseco. A estimulação do sistema nervoso parassimpático também ocorre durante as fases cefálica e oral da alimentação. No entanto, a fase gástrica tem a maior estimulação da secreção gástrica do período pós-prandial (Fig. 28-6).

Estimulação da secreção de ácido gástrico é exemplo excelente de resposta *feed forward* (ou cascata), que usa vias endócrinas, parácrinas e neurais. A ativação de neurônios intrínsecos, por ativação eferente vagal, resulta em liberação de acetilcolina pelos terminais nervosos, que ativa as células no epitélio gástrico. Células parietais expressam receptores muscarínicos e são ativadas para secretar H^+ em resposta à atividade nervosa eferente vagal. Ainda mais, a ativação parassimpática, por meio do peptídeo liberador de gastrina pelos neurônios intrínsecos, libera a gastrina das células G, localizadas nas glândulas e no antro gástrico (Fig. 28-6). A gastrina entra na corrente sanguínea e, por mecanismo endócrino, estimula, ainda mais, as células parietais a secretarem H^+. As células parietais expressam receptores de colecistocinina tipo 2 (CCK2) para gastrina. Histamina é também secretada em resposta à estimulação vagal, e células ECL expressam receptores muscarínicos para gastrina. Dessa forma, a gastrina e a atividade eferente vagal induzem a liberação de histamina, que potencializa os efeitos da gastrina e da acetilcolina sobre as células parietais. Assim, a ativação dos eferentes parassimpáticos (vagal) para o estômago é muito eficiente na estimulação das células parietais a secretarem ácido (Fig. 28-7).

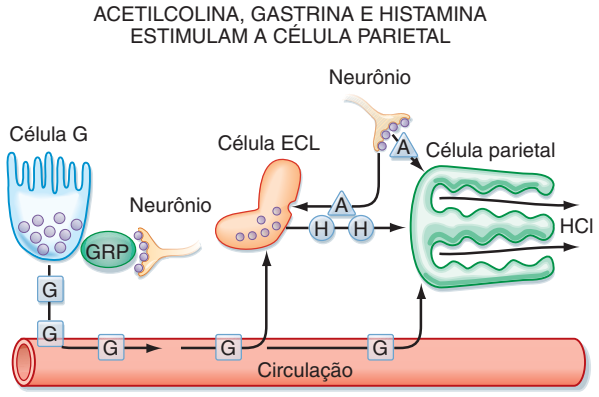
Na fase gástrica, a presença do alimento no estômago é detectada e ativa os **reflexos vagovagais** a estimular em secreção. A presença do alimento no estômago resulta em distensão e estiramento, que são detectados por terminações aferentes (ou sensoriais) na parede gástrica. Elas são os terminais periféricos de nervos aferentes vagais que transmitem informação para o tronco



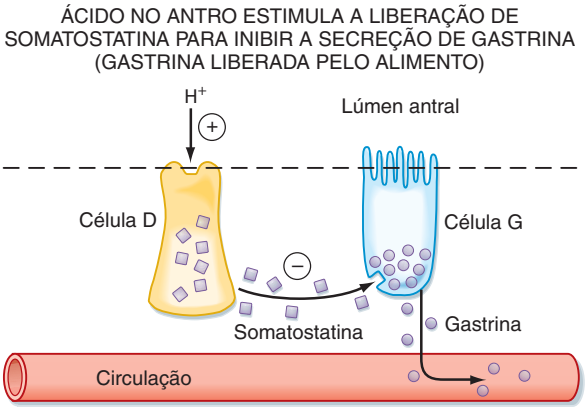
● **Figura 28-5.** Representação esquemática da estrutura das mucinas gástricas antes e depois da hidrólise por pepsina. Mucinas intactas são tetrâmeros de quatro monômeros similares e com cerca de 500.000 Da. Cada monômero é, em grande parte, recoberto por cadeias laterais de carboidratos que o protegem da degradação proteica. A porção central do tetrâmero de mucina, próxima das ligações cruzadas de dissulfeto, é mais suscetível à digestão proteolítica. Pepsinas quebram as ligações próximas ao centro do tetrâmero, para liberar fragmentos de tamanho semelhante aos monômeros.



● **Figura 28-6.** A regulação neural da secreção de ácido gástrico, na fase gástrica da refeição é mediada pelo nervo vago. A estimulação que ocorre nas fases cefálica e oral, antes que o alimento chegue ao estômago, resulta na estimulação das células parietais a secretar ácido e nas células principais a secretar pepsinogênio. Dessa forma, quando o alimento chega ao estômago, a digestão proteica é iniciada e gera hidrolisados proteicos que estimulam ainda mais a secreção de gastrina, pela mucosa do antro gástrico. Além disso, a distensão gástrica ativa o reflexo vagovagal, que, posteriormente, estimula a secreção de ácido gástrico e pepsinogênio.



● **Figura 28-7.** A célula parietal é regulada por vias neurais, hormonais e parácrinas. A ativação de eferente pré-ganglionar parassimpático vagal para o estômago atua por três modos para estimular a secreção gástrica ácida. Ocorre inervação neural direta e ativação da célula parietal, via liberação de acetilcolina (ACh), que age por neurônios entéricos, que atuam sobre as células parietais via receptores muscarínicos. Além disso, a ativação neural da célula ECL estimula a liberação de histamina, que atua por via parácrina para estimular a célula parietal. Finalmente, as células G localizadas nas glândulas gástricas do antro gástrico são ativadas pelo peptídeo liberador de gastrina dos neurônios entéricos, que atuam sobre as células G e as fazem liberar gastrina. A gastrina, então, atua por via humoral para estimular a célula parietal.



● **Figura 28-8.** A regulação por retroalimentação da secreção gástrica pela liberação de somatostatina e por sua ação sobre as células G no antro gástrico. Células endócrinas na mucosa do antro gástrico percebem a presença de H^+ e secretam somatostatina. Ela, então, atua sobre receptores específicos nas células G, para inibir a liberação da gastrina e causa a inibição da secreção ácida gástrica.

encefálico e estimulam a atividade de fibras eferentes vagais, os reflexos vagovagais (Fig. 28-6). Ademais, a digestão de proteínas aumenta a concentração de oligopeptídeos e aminoácidos livres no lúmen, que são detectados por **quimiossensores** na mucosa gástrica. Oligopeptídeos e aminoácidos também estimulam a atividade aferente vagal. A natureza exata dos quimiossensores não está clara, mas envolve células endócrinas que liberam seu conteúdo para ativar terminações nervosas. Esse tópico será discutido em mais detalhes no Capítulo 29.

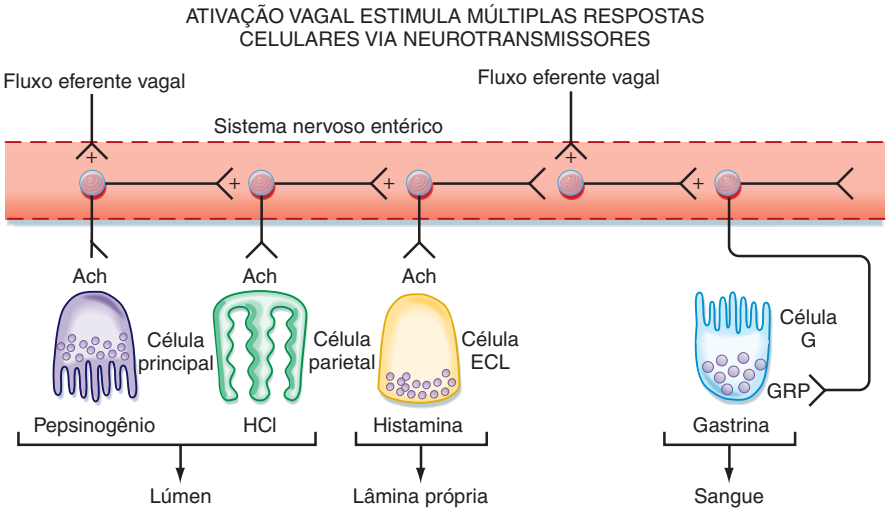
Existe também um mecanismo importante de retroalimentação negativo. A presença de ácido na parte distal do estômago (antro) ativa uma alça de retroalimentação para inibir a célula parietal, de forma que a secreção de H^+, estimulada pelo alimento, não prossiga sem ser checada. Quando a concentração de H^+ no lúmen alcança determinado limiar (abaixo de pH 3), a somatostatina é liberada por células endócrinas na mucosa do antro. A somatostatina tem ação parácrina sobre as células G vizinhas, o que reduz a liberação de gastrina e reduz, acentuadamente, a secreção gástrica ácida (Fig. 28-8).

Os receptores de membrana da célula parietal para acetilcolina, gastrina e histamina, bem como os segundos mensageiros intracelulares, pelos quais esses secretagogos atuam, são mostrados na Figura 28-9. Histamina é o agonista mais forte da secreção de H^+, enquanto gastrina e acetilcolina são agonistas muito mais fracos. No entanto, histamina, acetilcolina e gastrina potencializam as ações uns aos outros sobre a célula parietal. Antagonistas de receptores histaminérgicos tipo H_2, como a cimetidina, bloqueiam a secreção ácida, estimulada por secretagogos. Assim, muito da resposta à gastrina resulta da liberação de histamina, estimulada pela gastrina. A gastrina também tem importantes efeitos tróficos: a elevação dos níveis de gastrina faz com que as células ECL aumentem em tamanho e número. A ligação da histamina a receptores H_2, na membrana plasmática das células parietais, ativa a adenilato ciclase e eleva a concentração citosólica do AMPc. Esses eventos estimulam a secreção de H^+, por meio da ativação de canais de K^+ basolaterais e pelos canais apicais de Cl^-. Também faz com que maior número de moléculas de H^+,K^+-ATPase e canais de Cl^- seja inserido na membrana plasmática apical (Fig. 28-4). A acetilcolina se liga a receptores muscarínicos M_3 e abre canais de Ca^{++}, na membrana plasmática apical. A acetilcolina também eleva a [Ca^{++}] intracelular, pela liberação de Ca^{++} de seu armazenamento intracelular. Isso faz aumentar a secreção de H^+, pela ativação de canais de K^+ basolaterais, e por fazer com que mais moléculas de H^+,K^+-ATPase e canais de Cl^- sejam inseridos na membrana plasmática apical. A gastrina aumenta a secreção ácida por se ligar a receptores CCK-B (Fig. 28-10).

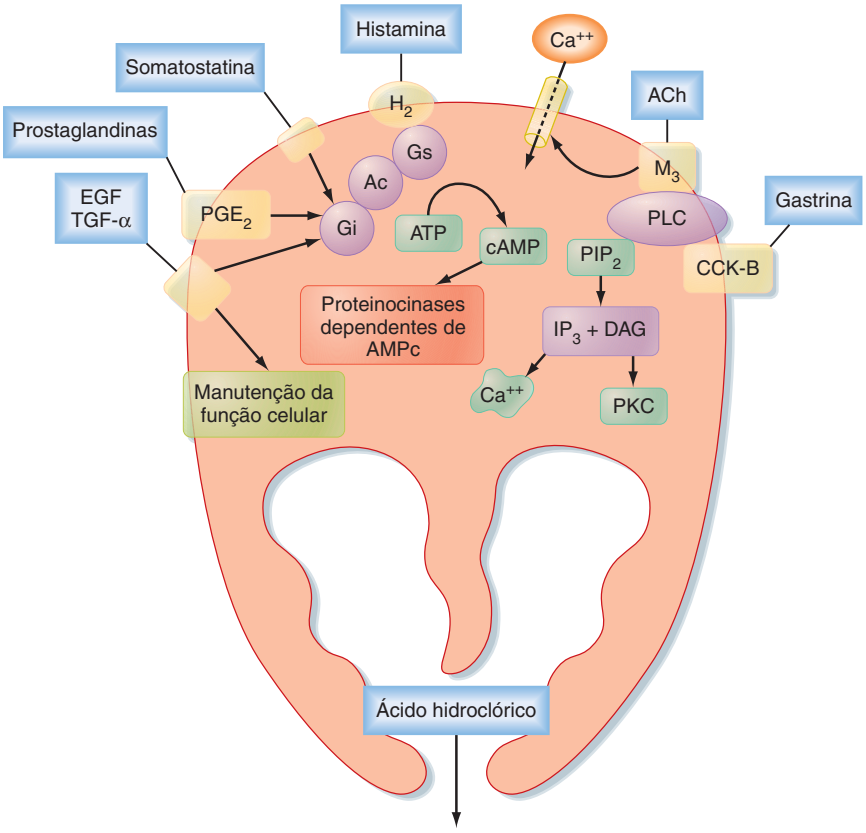
DIGESTÃO NO ESTÔMAGO

Ocorre alguma digestão dos nutrientes no estômago. No entanto, isso não é necessário para completa digestão do alimento, porque a digestão intestinal é suficiente. Alguma digestão de carboidratos, mediada por amilase, ocorre no estômago. A amilase é sensível ao pH e é inativada no pH baixo; no entanto, parte da amilase é ativa, mesmo no ambiente ácido do estômago, por causa da proteção pelo substrato. Assim, quando carboidrato ocupa os sítios ativos da amilase, eles protegem a enzima da degradação.

A digestão de lipídios também começa no estômago. Os padrões de mistura da motilidade gástrica resultam na formação de emulsão de lipídios e **lipase gástrica,** que adere à superfície das gotas lipídicas na emulsão e gera ácidos graxos livres e monoglicerídeos, dos triglicerídeos da dieta. No entanto, a extensão da hidrólise dos triglicerídeos é de cerca de 10%, e essa hidrólise não é essencial para a digestão e absorção normais dos



● **Figura 28-9.** Estimulação parassimpática vagal das secreções ácidas via neurônios entéricos. Os neurônios pré-ganglionares vagais inervam os plexos mioentérico e submucoso; os terminais dos neurônios pré-ganglionares vagais inervam muitos neurônios entéricos e causam alterações funcionais como as descritas na Figura 28-7.



● **Figura 28-10.** Mecanismos de transdução de sinal mostrando a ação de agonistas (secretagogos) e antagonistas que regulam a secreção nas células parietais. A acetilcolina (ACh) se liga a receptores muscarínicos M_3. A histamina atua via receptores H_2. A gastrina se liga aos receptores de colecistocinina tipo 2 (CCK2). A ativação dos receptores M_2 e CCK2 resulta na abertura de canais de Ca^{++} e liberação de Ca^{++}, dos reservatórios intracelulares e, consequentemente, aumento da $[Ca^{++}]$ citosólica. A ativação dos receptores H_2 excita a adenilato ciclase a aumentar os níveis intracelulares de AMPc. Ac, adenilato ciclase; ACh, acetilcolina; CCK, colecistocinina; DAG, diacilglicerol; EGF, fator de crescimento epidérmico; IP_3, inositol trifosfato; PGE_2 prostaglandina E_2; PIP_2, fosfatidilinositol 4,5-difosfato; PKC, proteinocinase C; PLC, proteinolipase C; TGF-α, fator de transformação de crescimento α.

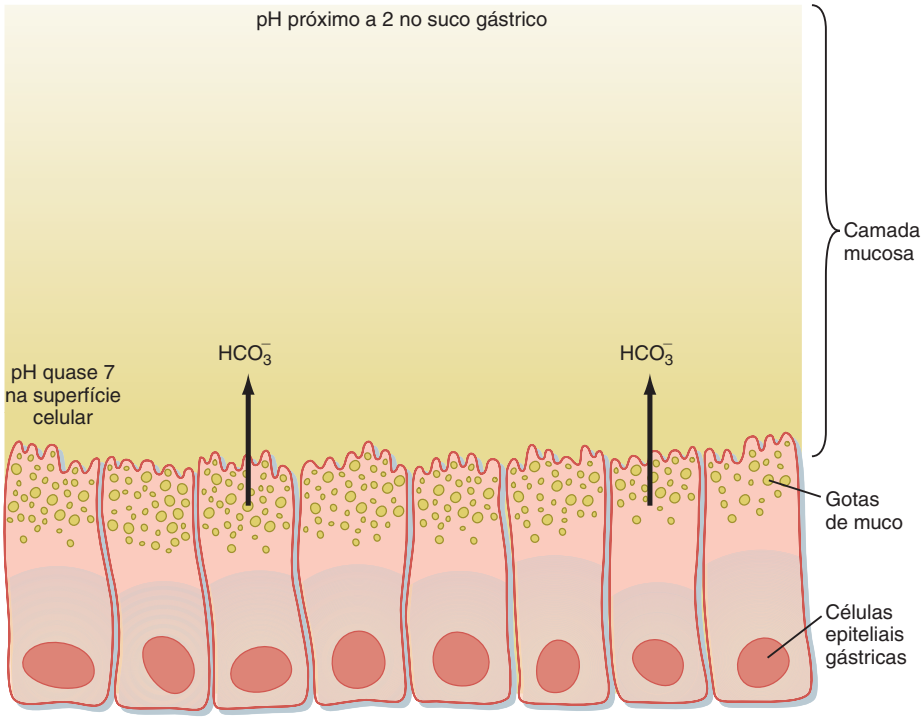
lipídios da alimentação. Mas, como será discutido no próximo capítulo, os produtos da lipólise não ficam disponíveis para a absorção, no estômago, devido a seu baixo pH luminal.

Proteção e Defesa da Mucosa Gástrica

O muco e o HCO_3^- protegem a superfície do estômago dos efeitos do H^+ e das pepsinas. O gel de muco protetor que se forma na superfície luminal do estômago e as secreções alcalinas retidas nele constituem a **barreira mucosa gástrica** que impede a lesão da mucosa pelo conteúdo gástrico (Fig. 28-11). A camada mucosa em gel, com cerca de 0,2 mm de espessura, efetivamente, separa as secreções das células epiteliais superficiais ricas em HCO_3^- do conteúdo do lúmen gástrico. O muco permite que o pH das células epiteliais seja mantido, aproximadamente, neutro apesar do pH luminal, em torno de 2. O muco também reduz a difusão do ácido e das pepsinas para a superfície das células epiteliais. A proteção do epitélio gástrico depende do muco e da secreção de HCO_3^-.

MOTILIDADE GASTROINTESTINAL

Para compreender a motilidade GI, é necessário revisar algumas propriedades da função do músculo liso. O movimento da parede das vísceras gastrointestinais controla

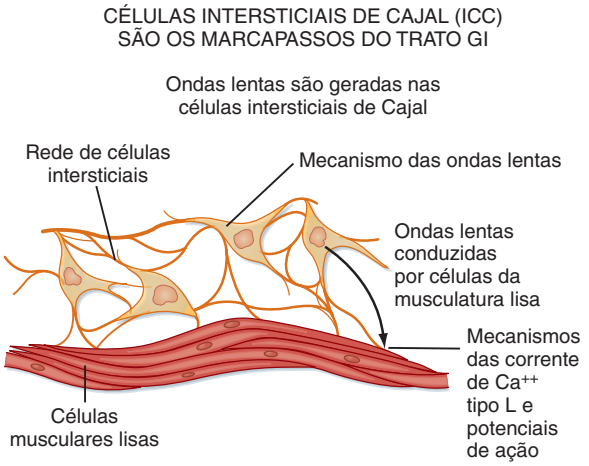


● **Figura 28-11.** A superfície do estômago é protegida pela barreira mucosa gástrica. O tamponamento, por secreções ricas em HCO_3^-, e a restrição da mistura convectiva, causada pela grande viscosidade da camada mucosa, permitem que o pH, na superfície celular seja mantido próximo a 7, enquanto o pH no suco gástrico no lúmen fique entre 1 e 2.

o fluxo do conteúdo luminal, ao longo da sua extensão; os principais padrões de motilidade são os de mistura **(segmentação)** e de propulsão **(peristalse).** Ainda mais, a atividade da musculatura lisa no estômago e colo se presta à função de armazenamento.

Anatomia Funcional da Musculatura Lisa Gastrointestinal

A musculatura lisa, no trato GI, tem estrutura similar a de outros músculos lisos, encontrados no organismo. Células fusiformes formam feixes circundados por bainha de tecido conjuntivo. Junções comunicantes (*gap junctions*) acoplam, funcionalmente, as células musculares lisas, de modo que a contração ocorre com sincronicidade. As **células intersticiais de Cajal** (ICCs) são um grupo especializado de células na parede intestinal, que estão envolvidas na transmissão da informação dos neurônios entéricos para as células musculares lisas (Fig. 28-12). É também patente que as ICCs são células **"marcapasso",** com capacidade de gerar o ritmo elétrico básico, ou atividade de "onda lenta", que é característica consistente da musculatura lisa do trato GI (Fig. 28-13).



● **Figura 28-12.** Representação diagramática da rede das células intersticiais de Cajal, na parede da musculatura lisa do trato GI.

Eletrofisiologia da Musculatura Lisa Gastrointestinal

O potencial de repouso da membrana do trato GI varia de forma característica com o tempo — o ritmo elétrico básico, ou onda lenta. A frequência das ondas lentas é de 3 a 5 por minuto, no estômago, e em torno de 12 a 20 por minuto, no intestino delgado; ela diminui para 6 a 8 por minuto, no colo. A frequência das ondas lentas é determinada por regiões de marcapasso, em diferentes locais do trato GI (Fig. 28-13). As ondas lentas de uma região, em particular, do trato GI seguirá a frequência das ondas lentas mais rápidas que são transmitidas, via junções comunicantes, pelas fibras musculares. Acredita-se que as ondas lentas sejam geradas pelas células intersticiais (ICCs). Essas células estão localizadas, como delgada lâmina, entre as camadas longitudinal e circular da muscular externa e em outros locais da parede do trato GI. As células intersticiais têm propriedades de fibroblastos e de células musculares lisas. Seus longos processos formam junções comunicantes com as células musculares lisas longitudinais e circulares; as junções comunicantes permitem que as ondas lentas sejam conduzidas, rapidamente, para as duas camadas musculares. Pelo fato de as junções comunicantes acoplarem, elétrica e quimicamente, as células musculares lisas das camadas longitudinais e das circulares, a onda lenta se espalha por toda a extensão da musculatura lisa de cada segmento do trato GI.

NA CLÍNICA

Por vezes, a barreira mucosa gástrica deixa de agir. O rompimento da superfície do revestimento GI que não atinge a submucosa é chamado erosão. Em geral, curam-se espontaneamente. Ao contrário, o rompimento do revestimento GI atingindo a muscular da mucosa e as estruturas mais profundas é chamada úlcera. As erosões e as úlceras gástricas e duodenais ocorrem como resultado de falha no balanceamento entre os mecanismos protetores da mucosa e os fatores agressivos que a podem romper. O estômago/duodeno sadio tem muita proteção natural contra os efeitos destrutivos do H^+. Fatores que amplificam os efeitos nocivos do H^+ sobre o estômago/duodeno, ou que atuam de modo distinto do H^+, incluem a pepsina, a bile, o bacilo *Helicobacter pylori,* e o grupo de medicamentos conhecido como anti-inflamatórios não-esteróides (NSAIDs). Na verdade, a doença ulcerosa está se tornando mais comum, à medida que a população avança em anos, tendo maior necessidade de NSAIDs para tratamento de queixas não-GI, como as artrites. O álcool, o fumo e a cafeína são, também, fatores de risco para úlceras; agentes infecciosos podem, igualmente, provocar gastrite (inflamação do epitélio gástrico). O *H. pylori* é bactéria espiral que, atualmente, é reconhecida, por muitos, como o fator que pode levar à gastrite, à formação de úlceras e, nos humanos, ao carcinoma gástrico. O *H. pylori* existe no estômago porque ele secreta a enzima uréase, conversora da uréia em NH_3, que é usado no tamponamento do H^+, na forma de NH_4. Regimen agressivo de tratamento com antibióticos, às vezes, combinado a inibidor da H^+-K^+-ATPase, pode, com frequência eliminar a infecção, com o que os sintomas da gastrite e da úlcera melhoram.

A amplitude e, em menor extensão, a frequência das ondas lentas pode ser modulada pela atividade de nervos intrínsecos e extrínsecos, por hormônios e por substâncias parácrinas. Se a despolarização da onda lenta exceder o limiar, uma rajada de potenciais de ação pode ser ativada, durante o pico das ondas lentas. Potenciais de ação na musculatura lisa GI são mais longos (10 a 20 ms) do que os da musculatura esquelética e apresentam pequena ou nenhuma inversão para potenciais positivos (*overshoot*). A fase de ascensão do potencial de ação é causada pelo fluxo de íons por canais que conduzem Ca^{++} e o Na^+ e são relativamente lentos na abertura. O Ca^{++} que penetra na célula durante o potencial de ação auxilia no início da contração. A extensão da despolarização das células e a frequência dos potenciais de ação são aumentadas por alguns hormônios, agonistas parácrinos e por neurotransmissores de terminações nervosas excitatórias entéricas (p. ex., acetilcolina e substância P). Hormônios inibitórios e substâncias neuroefetoras (p. ex., polipeptídeo intestinal vasoativo e óxido nítrico) hiperpolarizam as células da musculatura lisa e podem reduzir ou abolir as pontes dos potenciais de ação.

Ondas lentas, que não são acompanhadas por potenciais de ação, causam pouca ou nenhuma contração das células musculares lisas. Contrações muito mais intensas são evocadas na presença de potenciais de ação. Quanto maior o número de potenciais de ação, que ocorre no pico de uma onda lenta, mais intensa a contração da musculatura lisa. Como as células da musculatura lisa se contraem lentamente (cerca de um décimo da rapidez das células musculares esqueléticas), cada potencial de ação na rajada não causa contração distinta; de fato, eles se somam temporalmente para produzir um suave incremento da tensão.

Entre as rajadas de potenciais de ação, a tensão desenvolvida pela musculatura GI cai, mas não a zero. Essa tensão muscular não zerada de repouso, ou linha de base, é chamada de **tônus.** O tônus do músculo liso

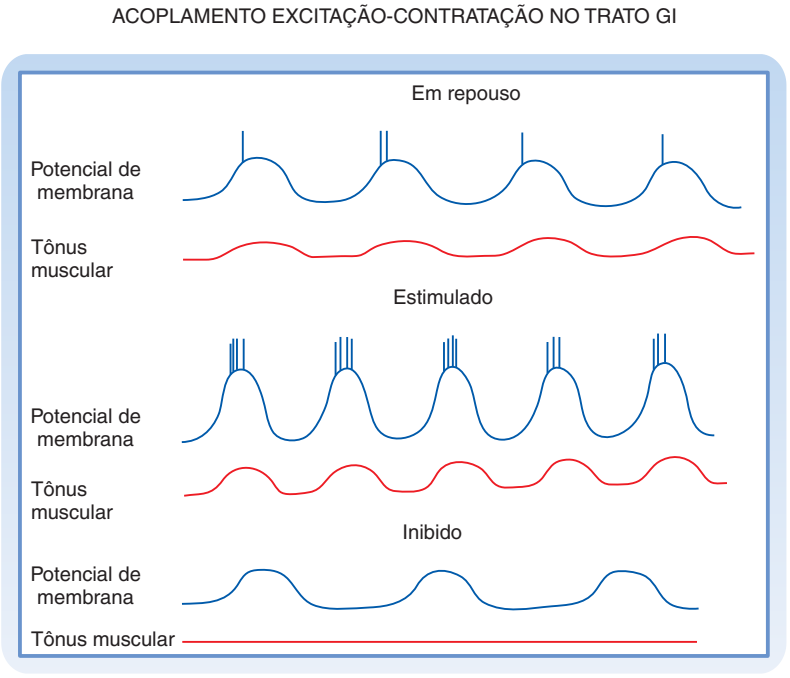


Figura 28-13. Acoplamento excitatório da musculatura lisa GI. A onda lenta inicia contração na musculatura lisa quando ela atinge o limiar de amplitude. A amplitude da onda lenta é alterada pela liberação de neurotransmissores pelos neurônios entéricos.

GI é alterado por neuroefetores, hormônios, substâncias parácrinas, fármacos e é importante nos esfincters e também em locais onde o armazenamento é importante, como no estômago e no colo.

Padrões Especializados de Motilidade

O peristaltismo é um anel de contração que se move e propele o material ao longo do trato GI. Ele envolve contrações e relaxamentos das duas camadas musculares mediados por eventos neuronais. O peristaltismo ocorre na faringe, no esôfago, no antro gástrico e nos intestinos delgado e grosso.

Contrações segmentares produzem áreas estreitadas de segmentos contraídos entre segmentos relaxados. Esses movimentos permitem a mistura do conteúdo luminal com secreções do trato GI e aumento da exposição das superfícies mucosas onde ocorre a absorção. A segmentação ocorre, predominantemente, nos intestinos delgado e grosso.

Existem também padrões patológicos característicos de motilidade. Durante os **espasmos,** ocorre a máxima atividade contrátil continuamente de modo desregulado. No **íleo,** a atividade contrátil fica acentuadamente reduzida ou ausente; isso, geralmente, resulta de irritação do peritônio, como ocorre nas cirurgias, nas peritonites e nas pancreatites.

MOTILIDADE GÁSTRICA

Anatomia Funcional do Estômago

Como discutido, o estômago é dividido em duas regiões funcionais — proximal e distal, com esfíncters em cada extremo. O EEI e o cárdia (definido como a região do estômago imediatamente circundando o EEI) têm funções importantes. O relaxamento do EEI e do cárdia permitem a entrada do aumento, do esôfago para o estômago e a liberação de gás, chamada eructação. Pela manutenção do tônus, é impedido o refluxo do conteúdo estomacal para o esôfago.

A parte proximal do estômago (o fundo, junto com o corpo) produz lentas variações do tônus, compatíveis com sua função de reservatório. Elas são importantes para receber e armazenar o alimento e para misturar o conteúdo com o suco gástrico (Tabela 28-3). A geração do tônus na porção proximal do estômago é também uma importante força motriz na regulação do esvaziamento gástrico. Baixo tônus e, consequentemente, baixa pressão intragástrica, estão associados ao esvaziamento gástrico lento ou retardo e o aumento no tônus dessa região é necessário para ocorrer esvaziamento gástrico.

● Tabela 28-3. O Estômago Altera as Características Físicas e Químicas do Alimento

Entrada	Saída
Bolo	Emulsão, suspensão (partículas < 2 mm)
Triglicerídeos	Triglicerídeos somados a pequenas quantidades de 2-monoglicerídeos e ácidos graxos livres
Proteínas	Proteínas somadas a pequenas quantidades de peptídeos e aminoácidos
Amido	Amido mais oligossacarídeos
Água, íons	Adição de grandes quantidades de água e íons, baixo pH

A parte distal do estômago é importante na mistura dos conteúdos gástricos e para a propulsão pelo piloro, em direção ao duodeno. As camadas musculares na região do antro gástrico são mais espessas do que nas regiões mais proximais do estômago, então, o antro é capaz de produzir fortes contrações fásicas. As contrações iniciadas pelas ondas lentas começam no meio do estômago e se movem em direção ao piloro. A força dessas contrações varia durante o período pós-prandial. Na fase gástrica da refeição, o piloro, em geral, está fechado, e essas contrações antrais servem para misturar o conteúdo gástrico e reduzir o tamanho das partículas sólidas (trituração). No entanto, por fim, essas contrações antrais são também importantes para esvaziar o conteúdo estomacal.

O esfíncter pilórico é a **junção gastroduodenal,** definido como área de musculatura circular espessa. Essa é região de alta pressão gerada por contração tônica da musculatura lisa. É importante para regular o esvaziamento gástrico.

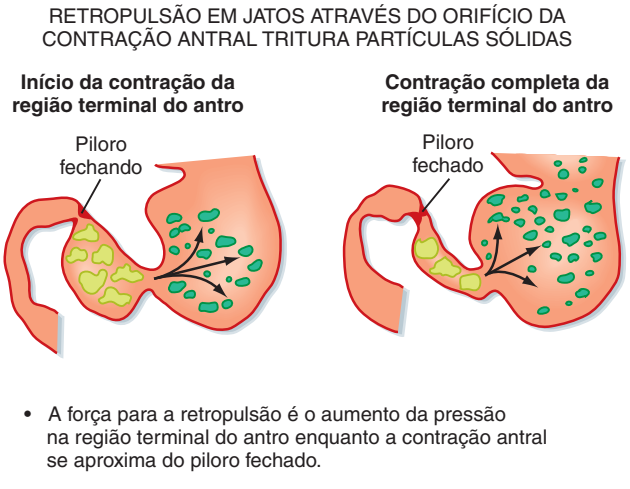
Controle da Motilidade Gástrica na Fase Gástrica

A motilidade gástrica é muito regulada e coordenada para executar as funções de armazenamento e mistura. A regulação do esvaziamento do conteúdo no intestino delgado, parte importante da função motora gástrica, será considerada em detalhes na discussão da fase duodenal da refeição, porque os controles são gerados no duodeno.

Os estímulos que regulam a função motora gástrica, que resultam da presença do alimento no estômago, são mecânicos e químicos e incluem a distensão e a presença de produtos da digestão proteica (aminoácidos e pequenos peptídeos). As vias regulando esses processos são, predominantemente, neurais e consistem em reflexos vagovagais iniciados por fibras aferentes extrínsecas que inervam o músculo e a mucosa. Os aferentes mucosos respondem a estímulos químicos, e os aferentes mecanossensíveis respondem à distensão e à contração da musculatura lisa. Essa estimulação resulta em ativação reflexa de vias eferentes vagais (parassimpáticos) e ativação de neurônios entéricos, que inervam a musculatura lisa. A ativação de neurônios entéricos produz efeitos excitatórios e inibitórios sobre a musculatura lisa gástrica; estes efeitos variam dependendo da região do estômago. Dessa forma, a distensão da parede gástrica resulta na inibição da musculatura lisa, na porção proximal do estômago, e o subsequente reflexo de acomodação, que permite que a entrada e o armazenamento do alimento ocorram com mínimo aumento da pressão intragástrica.

Em contrapartida, o padrão motor predominante na parte distal do estômago, na fase gástrica da refeição, é a ativação da musculatura lisa, para produzir e reforçar as contrações antrais. A frequência das contrações antrais é determinada pelo marcapasso gástrico; no entanto, a amplitude das contrações é regulada pela liberação de neurotransmissores, pelos neurônios entéricos, incluindo a substância P e a acetilcolina, que aumentam o nível de despolarização da musculatura lisa e, consequentemente, produzem contrações mais fortes. Nessa fase da refeição, o piloro está, na maior parte de tempo, fechado. Dessa forma, as contrações antrais tentarão mover o conteúdo em direção ao piloro; no entanto,

como o piloro está fechado, o conteúdo será retornado para as porções mais proximais do estômago. O conteúdo gástrico será misturado. Em adição, as contrações antrais podem ocluir o lúmen, e maiores partículas serão separadas e dispersadas, um processo referido como trituração (*grinding*) (Fig. 28-14).



● **Figura 28-14.** A atividade coordenada do músculo liso das porções proximais e distais do estômago e do esfíncter pilórico resulta na mistura e trituração no antro gástrico. As ondas peristálticas se movem para baixo, no corpo gástrico, e, no antro, se movem em direção do piloro. Se o piloro está fechado, o conteúdo do antro gástrico é retornado para a parte mais proximal do estômago. Esse padrão de motilidade resulta em trituração e mistura do alimento com as secreções da parede gástrica e, por fim, levam à redução do tamanho das partículas e na presença de produtos da digestão, que serão lançados para o duodeno.

CONCEITOS-CHAVE

1. As principais funções do estômago são o armazenamento e o início da digestão proteica.
2. A regulação da função gástrica é controlada por vias neurais extrínsecas e intrínsecas, junto a mediadores chave humorais (gastrina) e parácrinos (histamina).
3. As principais secreções do estômago são o ácido e o pepsinogênio, que juntos iniciam a digestão proteica.
4. H^+ é secretado através da membrana plasmática apical das células parietais, pela bomba de prótons H^+,K^+-ATPase.
5. A única secreção do estômago que é essencial é a de fator intrínseco, envolvido na absorção da vitamina B_{12}.
6. O epitélio gástrico secreta HCO_3^- e muco para formar a barreira mucosa semelhante a gel, que o protege contra o conteúdo acídico e péptico luminal.
7. A musculatura lisa da parede das vísceras intestinais apresenta variações cíclicas do potencial de membrana, referidas como ritmo elétrico básico ou de ondas lentas.
8. As células intersticiais de Cajal são marcapassos da parede gastrointestinal, que determinam a frequência das ondas lentas.
9. A porção proximal do estômago passa por lenta variação do tônus, compatível com sua função de armazenamento.
10. A parte distal do estômago apresenta contrações fásicas, que podem variar, consideravelmente, de intensidade.
11. O esvaziamento gástrico é regulado por reflexos vagovagais.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Fase do Intestino Delgado da Resposta Integrada à Refeição

O intestino delgado é a parte crítica do trato intestinal para absorção de nutrientes. Nesse local, o alimento é misturado a diversas secreções que permitem sua digestão e absorção, e as funções de motilidade servem para garantir a mistura adequada e a exposição do conteúdo intestinal **(quimo)** à superfície de absorção. O intestino delgado tem muitas especializações que permitem o desenvolvimento eficiente de suas funções. Uma das especializações mais óbvias é a área substancial da superfície da mucosa. Isso é produzido por diversas maneiras: o intestino delgado é, essencialmente, um longo tubo que fica enrolado na cavidade abdominal; existem pregas ao longo de toda a mucosa e submucosa, e a mucosa tem projeções semelhantes a dedos, chamadas vilosidades por fim, cada célula epitelial tem microvilosidades, em sua superfície apical. Assim, existe grande área de superfície, ao longo da qual ocorrem digestão e absorção.

A principal característica da fase do intestino delgado de resposta à refeição é a liberação controlada do quimo pelo estômago, a fim de atender as capacidades digestiva e absortiva do intestino. Além disso, existem estimulação adicional das secreções pancreática e biliar e a liberação dessas secreções no intestino delgado. Por conseguinte, a função dessa região é bastante regulada por mecanismos de *feedback* negativo, que envolvem vias hormonais, parácrinas e neurais.

Os estímulos que regulam esses processos são mecânicos e químicos e incluem a distensão da parede intestinal e a presença de prótons, osmolaridade elevada e nutrientes no lúmen intestinal. Esses estímulos resultam em um conjunto de mudanças que representam a fase intestinal da resposta à refeição: (1) aumento da secreção pancreática, (2) aumento da contração da vesícula biliar, (3) relaxamento do esfíncter de Oddi, (4) regulação do esvaziamento gástrico, (5) inibição da secreção de ácido gástrico, (6) interrupção do complexo motor migratório (CMM). O objetivo deste capítulo é discutir como tais mudanças ocorrem e como resultam na absorção de nutrientes. As alterações nas funções do intestino delgado, que ocorrem depois que a refeição o tenha percorrido, também são mencionadas.

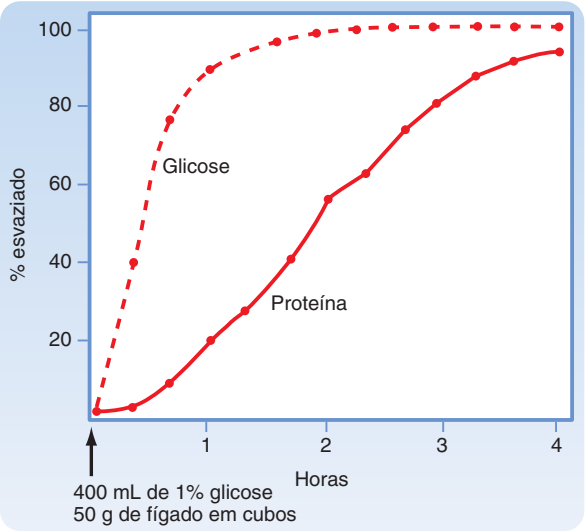
NA CLÍNICA

O trato gastrointestinal (GI) tem participação importante na detecção e na sinalização dos nutrientes ingeridos, por meio da ativação de vias neurais e endócrinas que se conectam a outros sinais, como estoque e utilização da energia da gordura que, juntos, regulam a homeostasia da energia. Os sinais de saciedade do trato GI estão, geralmente, envolvidos na regulação do curto prazo da ingestão de alimento, como o volume e a duração de uma refeição individual. Por exemplo, o conteúdo luminal ativa vias aferentes vagais, levando à limitação do volume da refeição. Além disso, muitos hormônios GI liberados pelos nutrientes também influenciam na ingestão de alimentos. A colecistocinina (CCK) é um hormônio bem descrito da saciedade; é liberado por nutrientes e reduz a ingestão de comida após administração exógena. Outro hormônio GI, nessa classe, inclui o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e o peptídeo YY (PYY). Em humanos obesos e magros, a injeção de PYY exógeno inibe a ingestão de comida. Análogo de longa duração do GLP-1, a exendina-4 está sendo, atualmente, utilizada como agente de controle do peso em humanos.

ESVAZIAMENTO GÁSTRICO NA FASE DO INTESTINO DELGADO

Logo após a refeição, o estômago pode conter mais de um litro de material que será, lentamente, lançado ao intestino delgado. A intensidade do esvaziamento gástrico é dependente do conteúdo de macronutrientes e da quantidade de sólidos na refeição. Assim, sólidos e líquidos, de composição nutricional similar, são liberados com intensidades diferentes. Os líquidos são liberados rapidamente, mas os sólidos só o são após certo retardo, o que significa que, após refeição com sólidos ocorre um período durante o qual pouco ou nenhum esvaziamento ocorre (Fig. 29-1).

A regulação do esvaziamento gástrico é realizada por alterações da motilidade da porção proximal (fundo e corpo) e distal (piloro e duodeno) do estômago. A função motora, nessas regiões, é muito coordenada. Lembre de que, durante as fases esofágica e gástrica da refeição, a resposta reflexa predominante é o relaxamento receptivo. Ao mesmo tempo, os movimentos peristálticos, na porção mais distal do estômago (antro), misturam o conteúdo gástrico com as secreções gástricas. O esfíncter pilórico fica fechado. Mesmo que ele se abra periodicamente, pouco esvaziamento ocorrerá, pois a porção proximal do estômago está relaxada e a **bomba antral** (contração antral) não é muito forte. Subsequentemente, o esvaziamento gástrico ocorre por aumento no tônus (pressão intraluminal), na porção pro-



● **Figura 29-1.** Velocidade de esvaziamento de diferentes refeições, por estômago canino. A solução (1% de glicose) é esvaziada mais rápido do que um sólido digerível (fígado cortado em cubos). Note a fase de retardo para o esvaziamento dos sólidos, a que é relacionada ao tempo necessário para reduzir as partículas para menos de 2 mm em tamanho. (Adaptado de Hinder RA, Kelly KA: Am J Physiol 233:E335, 1977.)

NA CLÍNICA

O tratamento cirúrgico da obesidade, chamado cirurgia bariátrica, pode atingir perda de peso substancial ou permanente e também ajudar em problemas de saúde associados, como a resistência à insulina, hiperlipidemia e pressão sanguínea alta. Inicialmente, a cirurgia envolvia um desvio jejunoileal, a remoção de uma grande parte do intestino delgado, mas este procedimento está associado à má absorção e a subsequente sequelas indesejáveis, tais como diarreia.

A cirurgia mais comum atualmente realizada nos Estados Unidos é a derivação gastrointestinal em Y, de Ruas. Este procedimento envolve a feitura de uma bolsa gástrica e a ligação do jejuno a esta bolsa. O mecanismo pelo qual o procedimento é considerado de sucesso está no tamanho pequeno da bolsa gástrica, onde o tamanho da refeição é reduzido em razão da saciedade inicial e o efeito benéfico da derivação nos perfis de hormônios gastrointestinais.

ximal do estômago, aumento da força da contração antral (aumento na força da bomba antral), abertura do piloro, para permitir a passagem do conteúdo, e a inibição simultânea das contrações do segmento duodenal. O fluxo de quimo, líquido e semilíquido, segue o gradiente de pressão do estômago para o duodeno.

Quando a refeição entra no intestino delgado, ela atua de volta, por vias neurais e hormonais, para regular a intensidade (ou a velocidade) de esvaziamento gástrico, com base na composição química e física do quimo. Neurônios aferentes, predominantemente de origem vagal, respondem aos nutrientes, ao H^+ e ao conteúdo hiperosmótico do quimo, quando ele entra no duodeno. A ativação reflexa dos eferentes vagais reduz a força das contrações antrais, contrai o piloro e reduz a motilidade gástrica proximal (com redução da pressão intragástrica), resultando, assim, em inibição (alentecimento) do esvaziamento gástrico. Provavelmente essa mesma via é responsável pela inibição da secreção gástrica ácida que ocorre quando os nutrientes chegam ao lúmen duodenal. A colecistocinina (CCK) é liberada por células endócrinas, na mucosa duodenal, em resposta aos nutrientes. Esse hormônio é fisiologicamente importante, além de sua participação em vias neurais, na regulação do esvaziamento gástrico, na contração da vesícula biliar, no relaxamento do esfíncter de Oddi e na secreção pancreática. Evidências experimentais recentes sugerem que a CCK pode agir como hormônio não apenas para inibir o esvaziamento gástrico, mas também para estimular a atividade das fibras aferentes vagais e produzir uma redução do esvaziamento gástrico, mediado por reflexos vago-vagais.

Como, então, o esvaziamento gástrico pode proceder, em face dessas vias inibitórias? A quantidade de quimo, no duodeno, diminui quando ele passa para o jejuno, no intestino delgado; assim, a força da inibição, por retroalimentação intestinal é reduzida pela menor ativação de mecanismos sensoriais, no duodeno, causada pelos nutrientes. Ao mesmo tempo, a pressão intragástrica, na porção proximal do estômago aumenta, movendo então o material para o antro e na direção da bomba antral. As contrações peristálticas antrais, novamente, se intensificam e culminam na abertura do piloro e na liberação do conteúdo gástrico, para o duodeno.

Secreção Pancreática

A maioria dos nutrientes ingeridos pelos humanos está na forma química de macromoléculas. Entretanto, essas moléculas são muito grandes para serem absorvidas pelas células epiteliais que revestem o trato intestinal, e que têm que ser, por esse motivo, quebradas em constituintes menores, por processos de digestão química e enzimática. As secreções que se originam no pâncreas são quantitativamente as maiores contribuintes da digestão enzimática da refeição. O pâncreas também produz importantes produtos secretores adicionais, que são vitais para a função digestiva normal. Esses produtos incluem substâncias que regulam a função ou a secreção (ou ambos) de outros produtos pancreáticos, bem como água e íons bicarbonato. Este último está envolvido na neutralização do ácido gástrico, de modo que o lúmen do intestino delgado tenha pH próximo de 7,0. Isso é importante porque as enzimas pancreáticas são inativadas por altos níveis de acidez e, também, porque a neutralização do ácido gástrico reduz a probabilidade de que a mucosa do intestino delgado seja lesada por tais ácidos, agindo em combinação com a pepsina. Quantitativamente, o pâncreas é o maior contribuinte para o fornecimento de íons bicarbonato, necessários para neutralizar a carga de ácido gástrico, embora os ductos biliares e as células epiteliais duodenais também contribuam.

Como ocorre nas glândulas salivares, o pâncreas tem estrutura que consiste em ductos e **ácinos.** As células pancreáticas acinais revestem as extremidades cegas do sistema de ductos que, por fim, é esvaziado para o ducto pancreático principal, e daí para o intestino delga-

NO NÍVEL CELULAR

Pode ocorrer pancreatite quando as enzimas secretadas pelas células acinares pancreáticas ficam proteoliticamente ativadas antes de terem atingido seu sítio de ação apropriado, no lúmen do intestino delgado. De fato, o suco pancreático contém diversos inibidores de tripsina que reduzem o risco dessa ativação prematura, uma vez que a tripsina é o ativador de outras pró-formas das enzimas secretadas no suco pancreático. Um segundo nível de proteção reside no fato de a tripsina poder ser degradada por outras moléculas de tripsina. Entretanto, em alguns indivíduos, a pancreatite ainda surge espontaneamente na ausência de fatores de risco conhecidos, bem como segundo padrão hereditário. Isso tem sido mapeado como mutação específica na tripsina, que a torna resistente à degradação por outras moléculas de tripsina. Nesses indivíduos, se outras defesas tiverem sido vencidas e a tripsina se tornar ativa prematuramente, um ciclo vicioso de ativação enzimática se inicia e ocorre ataque de pancreatite.

do, sob o controle do **esfíncter de Oddi.** Também em comum com as glândulas salivares, a secreção primária ocorre nos ácinos e é, então, modificada, quando passa pelos ductos pancreáticos. Em geral, as células acinais suprem os constituintes orgânicos do suco pancreático, em secreção primária, cuja composição iônica é comparável a do plasma, enquanto os ductos diluem e alcalinizam o suco pancreático, ao mesmo tempo, em que reabsorvem íons cloreto (Fig. 29-2). Os principais constituintes do suco pancreático, cuja quantidade se aproxima de 1,5 L/dia, nos adultos, estão listados na Tabela 29-1. Essa lista também resume as funções dos produtos secretórios do pâncreas. Muitas das enzimas digestivas produzidas pelo pâncreas, particularmente as enzimas proteolíticas, são produzidas na forma de precursores inativos. O armazenamento, nessas formas inativas, parece ser criticamente importante na prevenção da digestão do próprio pâncreas.

Características e Controle da Secreção pelos Ductos

Nesta seção, consideramos como as células do ducto pancreático contribuem para o fluxo e para a composição do suco pancreático no período pós-prandial. Os ductos do pâncreas podem ser considerados como o braço efetor do sistema de regulação do pH, desenvolvido para responder ao ácido luminal, no intestino delgado, e secretar quantidades suficientes de bicarbonato, para levar o pH à neutralidade (Fig. 29-3). Essa função reguladora também requer mecanismos sensíveis ao pH luminal e transmite essa informação ao pâncreas, assim como a outros epitélios (p. ex., ductos biliares e o próprio epitélio duodenal), capazes de secretar bicarbonato. O mecanismo sensível ao pH está situado em células endócrinas especializadas, no epitélio do intestino delgado, conhecidas como **células S.** Quando o pH luminal cai abaixo de, aproximadamente, 4,5, as células S são estimuladas a liberar **secretina,** presumivelmente em resposta aos prótons. Os componentes

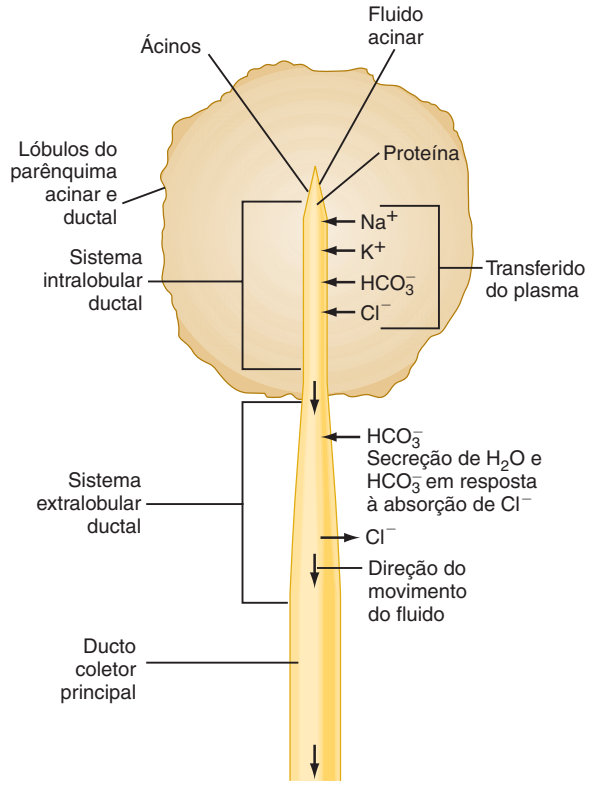
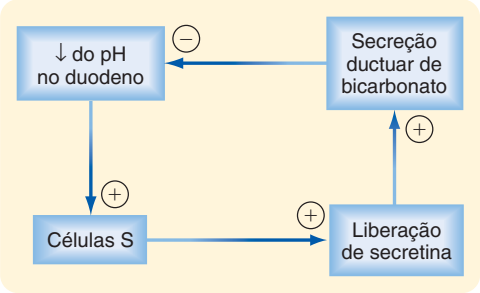


Figura 29-2. Localização de importantes processos transportadores envolvidos na elaboração do suco pancreático. O fluido acinar é isotônico e é semelhante ao plasma, por suas concentrações de Na^+, K^+, Cl^- e HCO_3^-. A secreção do fluido acinar e de proteínas contidas nele é estimulada, primariamente, pela colecistocinina. O hormônio secretina estimula a secreção de água e de eletrólitos das células que revestem nos ductos extralobulares. A secreção estimulada pela secretina é mais rica em HCO_3^- do que a secreção acinar, devido à troca Cl^-/HCO_3^-. (Adaptado de Swanson CH, Solomon AK: J Gen Physiol 62:407, 1973.)

Tabela 29-1. Produtos das Células Acinares Pancreáticas

Precursores das Proteases
Tripsinogênio
Quimotripsinogênio
Proelastase
Procarboxipeptidase A
Procarboxipeptidase B
Enzimas Digestivas de Amido
Amilase
Enzimas Digestivas de Lipídios ou Precursores
Lipase
Esterase inespecífica
Fosfolipase A_2
Nucleases
Desoxirribonuclease
Ribonuclease
Fatores Reguladores
Procolipase
Inibidores de tripsina
Peptídeo monitor



● **Figura 29-3.** Participação da secretina e da secreção de HCO_3^-, na alça clássica de *feedback* negativo que responde à queda ao pH luminal no duodeno.

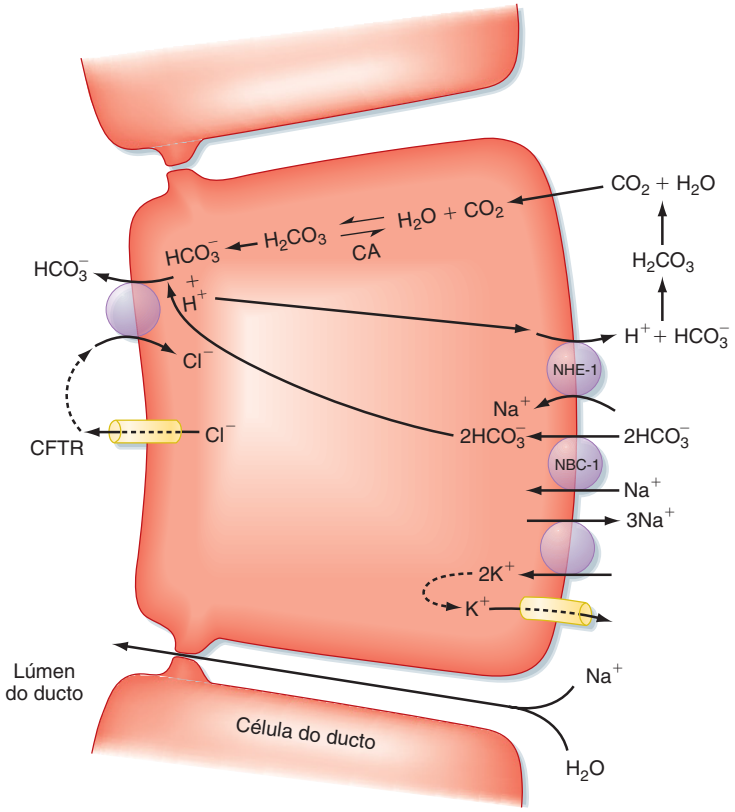
dessa alça reguladora formam um sistema autolimitado. Assim, quando a secretina provoca secreção de bicarbonato, o pH, no lúmen do intestino delgado, aumenta e o sinal para a liberação de secretina pelas células S cessa.

No nível celular, a secretina estimula, diretamente, as células epiteliais a secretar íons bicarbonato, na luz do ducto, com água seguindo pela via paracelular, a fim de manter o equilíbrio osmótico. A secretina aumenta o AMPc nas células ductais e, assim, abre os canais CFTR Cl^- (Fig. 29-4), produzindo efluxo de Cl^-, para o lúmen do ducto. Isso, de forma secundária, impulsiona a atividade de contratransportador adjacente, que troca íons cloreto por bicarbonato. Também estão surgindo evidências de que o próprio CFTR, quando aberto, pode ser permeável aos íons bicarbonato. Em qualquer caso, o processo secretório do bicarbonato é dependente do CFTR, base racional para os defeitos na função pancreática vistos, na doença **fibrose cística,** em que o CFTR está mutado. O bicarbonato, necessário para esse processo secretor é derivado de duas fontes. Uma parte é levada, através da membrana basolateral das células epiteliais ductais, via transportador NBC-1 (cotransportador para sódio-bicarbonato do tipo 1). Recorde que o processo de secreção gástrica ácida resulta em aumento dos íons bicarbonato circulantes, que servem como fonte do bicarbonato a ser secretado pelo pâncreas. Entretanto, o bicarbonato também pode ser gerado no interior da célula, pela atividade da enzima anidrase carbônica. O efeito é o movimento do HCO_3^-, para o lúmen, aumentando assim o pH e o volume do suco pancreático.

Características e Controle da Secreção Acinar

Em contraste com os ductos pancreáticos, onde a secretina é o agonista fisiológico mais importante, a CCK tem participação importante nas células acinares. Assim, é importante entender como a liberação da CCK é controlada, durante a fase de resposta do intestino delgado à refeição.

A CCK é produto das **células I**, que também estão localizadas no epitélio do intestino delgado. Esta célula enteroendócrina clássica libera CCK no espaço intersticial, quando componentes específicos do alimento estão presentes no lúmen, particularmente ácidos graxos livres e certos aminoácidos. A liberação da CCK pelas células I pode ocorrer como resultado de interação direta dos ácidos graxos ou dos aminoácidos, ou ambos, especificamente com as próprias células I. A liberação da CCK também é regulada por fatores liberadores que agem luminalmente e que podem estimular a célula I.



● **Figura 29-4.** Vias de transporte iônico, nas células ductuais pancreáticas. CA, anidrase carbônica; CFTR, regulador da condutância transmembrana na fibrose cística; NBC-1, cotransportador (simporte) sódio/bicarbonato tipo 1; NHE-1, trocador (antiporte) sódio/hidrogênio tipo 1.

NA CLÍNICA

A fibrose cística (FC) é distúrbio genético que afeta a função de vários órgãos epiteliais, incluindo pulmões, intestino, sistema biliar e pâncreas. Previamente, a doença era quase totalmente fatal, durante a adolescência, como resultado de infecções respiratórias graves, mas melhores antibióticos podem aumentar a vida, mesmo para cinco décadas ou mais, em alguns pacientes. A doença é causada por mutação no CFTR que, aparentemente, perde a capacidade de hidratar e alcalinizar o conteúdo luminal. Especificamente no sistema gastrointestinal, isso pode resultar em obstrução intestinal, lesão da mucosa duodenal e lesão do fígado, do sistema biliar e do pâncreas. Em alguns pacientes, o pâncreas endócrino é destruído, mesmo antes do nascimento, esses pacientes são denominados "pancreáticos insuficientes" e terão que receber suplementos de enzimas digestivas, para manter níveis adequados de digestão dos nutrientes ingeridos. Em outros pacientes, com mutações mais brandas, a pancreatite pode se desenvolver mais tardiamente na ausência de outros sintomas clássicos de FC, presumivelmente por causa da incapacidade de expelir as enzimas digestivas dos ductos pancreáticos. Em qualquer um dos casos, a melhora no reconhecimento e no tratamento das complicações pulmonares da FC significa que os sintomas gastrointestinais, tais como falência do fígado, redução no fluxo biliar, pancreatite, obstrução e má digestão/má absorção de nutrientes, tem recebido cada vez mais importância como facetas da doença e que deve ser tratada nos adultos.

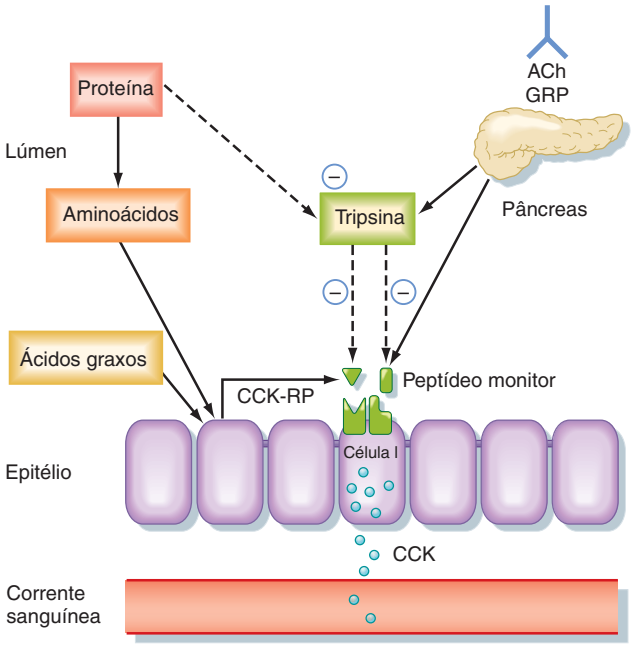


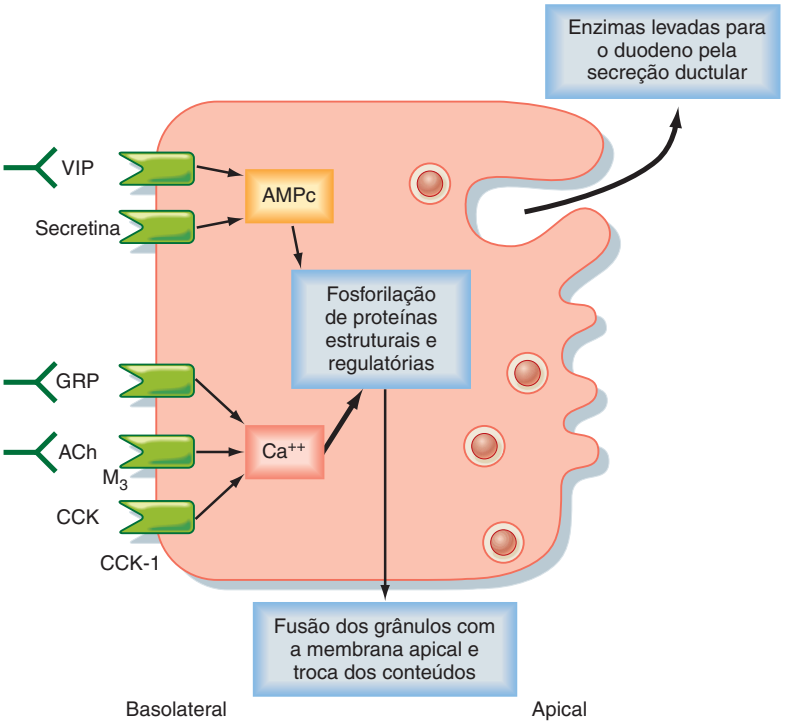
Figura 29-5. Mecanismos responsáveis pelo controle da liberação de colecistocinina (CCK) das células duodenais I. ACh, Acetilcolina; CCK-RP, peptídeo liberador de CCK; GRP, peptídeo liberador de gastrina. Setas contínuas representam efeitos estimulatórios, enquanto que setas tracejadas indicam inibição. (Redesenhado de Barrett KE: Gastrointestinal Physiology. New York, McGraw Hill, 2006.)

O primeiro deles, denominado **fator** (ou **peptídeo**) **liberador de CCK,** é secretado por células parácrinas, ao longo do epitélio, para a luz do intestino delgado, provavelmente em resposta a produtos da gordura ou da digestão proteica (ou ambos). O segundo fator de liberação, semelhante ao peptídico, é chamado **peptídeo monitor** e é liberado por células acinares pancreáticas, no suco pancreático. Ambos, fator de liberação de CCK e peptídeo monitor, também podem ser liberados em resposta a estímulo neural, o que é particularmente importante na iniciação da secreção pancreática, durante as fases cefálica e gástrica, preparando o sistema para digerir a refeição tão logo ela entre no intestino delgado.

Qual é a importância destes fatores liberadores de peptídeos? Seu papel primário parece ser a liberação da CCK, bem como a disponibilidade resultante das enzimas pancreáticas, para a necessidade dessas enzimas para digerir a refeição, no lúmen do intestino delgado (Fig. 29-5). Devido aos fatores de liberação serem peptídeos, eles estarão sujeitos à degradação proteolítica por enzimas, tais como a tripsina pancreática, da mesma maneira como as proteínas da dieta. Entretanto, quando a proteína da dieta é ingerida, ela está presente no lúmen em quantidade muito superior à dos fatores de liberação, assim "competem" com esses fatores, pela degradação proteolítica. O efeito final é que os fatores de liberação estarão protegidos da quebra enquanto a refeição estiver presente no intestino delgado, estando assim disponíveis para continuar estimulando a liberação de CCK pelas células I. Entretanto, uma vez que a refeição tenha sido digerida e absorvida, os fatores de liberação são degradados e o sinal para a liberação da CCK é terminado.

A CCK ativa a secreção pelas células acinares pancreáticas por dois modos. Primeiro, ela é um hormônio clássico, que é levado pela corrente sanguínea até encontrar os receptores CCK1, nas células acinares. Entretanto, a CCK também estimula vias neuronais reflexas que atingem o pâncreas. Terminações nervosas aferentes vagais nas paredes do intestino delgado são reativas à CCK, em virtude da expressão dos receptores CCK1. Como descritos, para o efeito da CCK sobre o esvaziamento gástrico, a ligação da CCK ativa reflexos vago-vagais, que podem aumentar a secreção das células acinares, pela ativação de neurônios entéricos pancreáticos e liberação de série de neurotransmissores, tais como a acetilcolina, o peptídeo liberador de gastrina e o polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP).

Os produtos secretórios das células acinares pancreáticas são, em grande parte, pré-sintetizados e estocados em grânulos que se agrupam ao longo do polo apical das células acinares (Fig. 29-6). O estímulo mais potente da secreção das células acinares, incluindo a própria CCK, a acetilcolina e o peptídeo de liberação de gastrina, atua por mobilização intracelular de Ca^{++}. A estimulação das células acinares resulta em fosforilação de série de proteínas reguladoras e estruturais, no citosol da célula, que servem para mover os grânulos



● **Figura 29-6.** Receptores das células acinares pancreáticas e regulação da secreção. As setas mais grossas indicam que as vias de sinalização dependentes de Ca^{++} têm papel mais proeminente. ACh, acetilcolina; CCK, colecistocinina; GRP, peptídeo liberados de gastrina; VIP, polipeptídeo intestinal vasoativo. (Redesenhado de Barrett KE: Gastrointestinal Physiology. New York, McGraw Hill, 2006.)

para perto da membrana apical, onde pode ocorrer a fusão do grânulo com a membrana plasmática. O conteúdo do grânulo é, então, liberado no lúmen acinar e, em seguida, levado para fora do pâncreas por um exsudato de plasma que passa pelas junções fechadas que mantêm as células acinares unidas e, por último, por secreções ductais. No período entre as refeições, em contrapartida, os constituintes dos grânulos são ressintetizados pelas células acinares e armazenados até que sejam necessários, na digestão da próxima refeição. Os sinais que medeiam a ressíntese nos grânulos são menos conhecidos, mas a ressíntese pode ser estimulada pelos mesmos agonistas que causam a resposta secretória inicial.

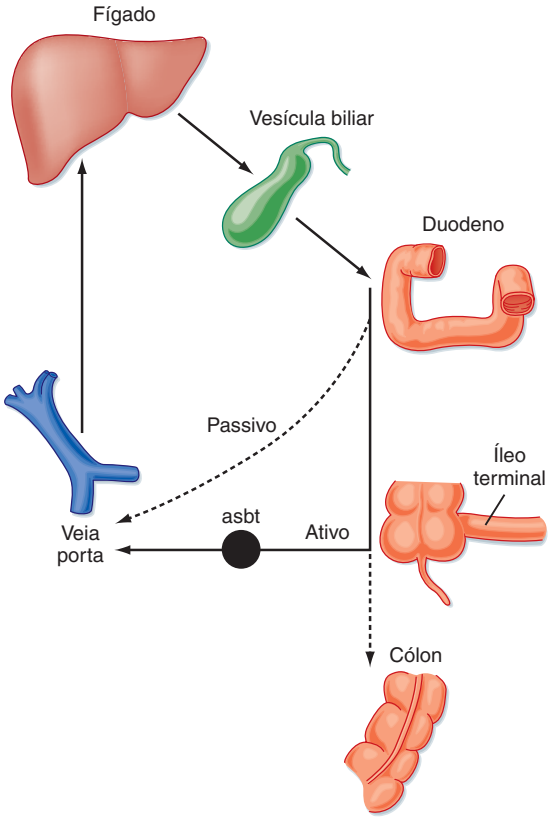
Secreção Biliar

Outro importante suco digestivo que é misturado à refeição, quando presente no intestino delgado, é a **bile.** A bile é produzida pelo fígado e os mecanismos que estão envolvidos, bem como os constituintes específicos, serão discutidos, em maiores detalhes, no Capítulo 31, quando abordaremos o transporte e as funções metabólicas do fígado. Entretanto, para o propósito desta discussão, a bile é secretada e serve para ajudar na digestão e na absorção de lipídios. A bile que sai do fígado é estocada e concentrada na **vesícula biliar,** até sua liberação, em resposta à ingestão de alimento. A contração da vesícula biliar e o relaxamento do esfíncter de Oddi são induzidos, predominantemente, pela CCK. De fato, sua capacidade de contrair a vesícula biliar deu à CCK seu nome.

Quando se considera a fase do intestino delgado de absorção da refeição, os constituintes da bile em que estamos mais interessados são os ácidos biliares. Estes ácidos formam estruturas conhecidas como micelas, que servem para proteger produtos hidrofóbicos da digestão lipídica, no ambiente aquoso do lúmen. Os ácidos biliares são, em essência, detergentes biológicos e grandes quantidades diárias são necessárias para absorção lipídica ótima — tal como 1 a 2 g/dia. A maioria do conjunto de ácidos biliares é reciclada no intestino de volta para o fígado, após cada refeição, via **circulação êntero-hepática** (Fig. 29-7). Assim, os ácidos biliares são sintetizados em forma conjugada, que limita sua capacidade de cruzar passivamente o epitélio que recobre o intestino, retendo-os no lúmen, para participar na absorção lipídica (ver adiante). Entretanto, quando o conteúdo da refeição atinge o íleo terminal, após a absorção lipídica ter sido completada, os ácidos biliares conjugados são reabsorvidos por um simporte que, especificamente, transporta ácidos biliares conjugados em associação a íons sódio, conhecidos como **transportadores apicais de ácidos biliares dependentes de Na^+** (asbt, *apical Na^+-dependent bile acid transporter*). Somente uma pequena fração do conjunto de ácidos biliares extravasa para o cólon, onde os ácidos biliares são desconjugados e sujeitos à reabsorção passiva (Fig. 29-7). O efeito é o de ciclar, diariamente, a maioria dos ácidos biliares, entre o fígado e o intestino, coincidindo com sinais que surgem no período pós-prandial. Por exemplo, a CCK é potente agonista da contração da vesícula biliar.

ASSIMILAÇÃO DOS CARBOIDRATOS

É claro que a função fisiológica mais importante do intestino delgado é a de absorver os produtos da digestão dos nutrientes ingeridos. Quantitativamente, os nutrientes mais significativos **(macronutrientes)** se dividem em três classes: os carboidratos, as proteínas e os lipídios. O intestino delgado é fundamental não somente para a absorção desses nutrientes para o corpo, mas também para os estágios finais de sua digestão em



● **Figura 29-7.** Circulação êntero-hepática de ácidos biliares.

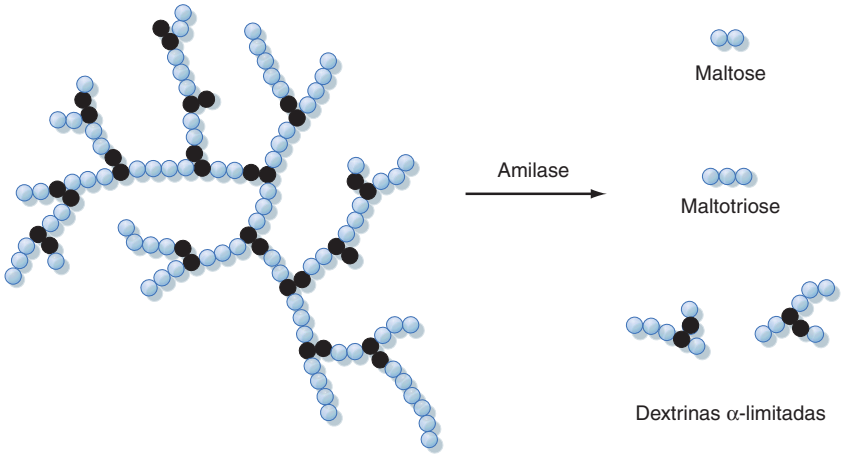
moléculas, simples o suficiente para serem transportadas através do epitélio intestinal. Vamos considerar os processos envolvidos na absorção de cada um desses nutrientes, começando pelos carboidratos. A digestão dos carboidratos ocorre em duas fases: no lúmen do intestino e, em seguida, na superfície dos enterócitos, no processo conhecido como **digestão da borda em escova**. Este último é importante na geração de açúcares simples e absorvíveis, apenas no ponto onde eles podem, finalmente, ser absorvidos. Isso pode limitar sua exposição ao pequeno número de bactérias presentes no lúmen do intestino delgado e que poderiam usar esses açúcares como nutrientes.

Digestão dos Carboidratos

Os **carboidratos** da dieta são compostos por várias classes moleculares diferentes. O amido, o primeiro deles, é a mistura de polímeros de glicose, retos e ramificados. Os polímeros de cadeias retas são chamados **amilose**, e as moléculas de cadeia ramificada são chamadas de **amilopectina** (Fig. 29-8). O amido é fonte particularmente importante de calorias, em especial nos países em desenvolvimento, e é encontrado, predominantemente, em cereais. Os dissacarídeos são a segunda classe de carboidratos que inclui a **sucrose** (consistindo em glicose e frutose) e a **lactose** (consistindo em glicose e galactose), e que é importante fonte calórica para as crianças. Todavia é princípio-chave que o intestino só pode absorver monossacarídeos e não carboidratos grandes. Por fim, muitos itens alimentares de origem vegetal contêm fibras dietéticas, que consistem em polímeros de carboidratos que não podem ser digeridos pelas enzimas humanas. Esses polímeros são digeridos por bactérias presentes no lúmen colônico (Capítulo 30), permitindo, dessa forma, recuperar os valores calóricos.

Os dissacarídeos da dieta são hidrolizados em outros componentes monoméricos, diretamente na superfície das células epiteliais do intestino delgado, no processo conhecido como digestão das bordas em escova e mediado por família de enzimas hidrolíticas, muito glicosiladas ligadas à membrana e que são sintetizadas pelas células epiteliais do intestino delgado. As hidrolases, existentes nas bordas em escova, fundamentais para a digestão dos carboidratos da dieta, incluem a **sucrase,** a **isomaltase,** a **glucoamilase** e a **lactase** (Tabela 29-2). Acredita-se que a glicosilação dessas hidrolases protejam-nas da degradação pelas proteases pancreáticas. Entretanto, entre as refeições, as hidrolases são degradadas e têm que ser ressintetizadas pelos enterócitos, a fim de participar da digestão dos carboidratos da próxima refeição. A sucrose/isomaltase e a glucoamilase são sintetizadas em quantidades acima das necessárias e a absorção de seus produtos, pelo corpo, é limitada pela disponibilidade de transportadores de membrana específicos para esses monossacarídeos, como discutido adiante. A lactase, por sua vez, apresenta declínio no desenvolvimento, após o desmame. A relativa escassez de lactase significa que a digestão da lactose, mais do que a captação dos produtos resultantes, é limitada

● **Figura 29-8.** Estrutura da amilopectina e ação da amilase. Os círculos coloridos representam os monômeros de glicose unidos por ligações α-1,4. Os círculos pretos representam as unidades de glicose unidas por ligações α-1,6 nos pontos de ramificação.



● Tabela 29-2. Hidrolases de Carboidratos da Borda em Escova

Enzima	Especificidade/Substrato	Produtos
Sucrase	Ligações α-1,4 da maltose, maltotriose e sucrose	Glicose, frutose
Isomaltase	Ligações α-1,4 da maltose, maltotriose; ligações α-1,6 das dextrinas α-limitadas	Glicose
Glicoamilase	Ligações α-1,4 da maltose, maltotriose	Glicose
Lactase	Lactose	Glicose, galactose

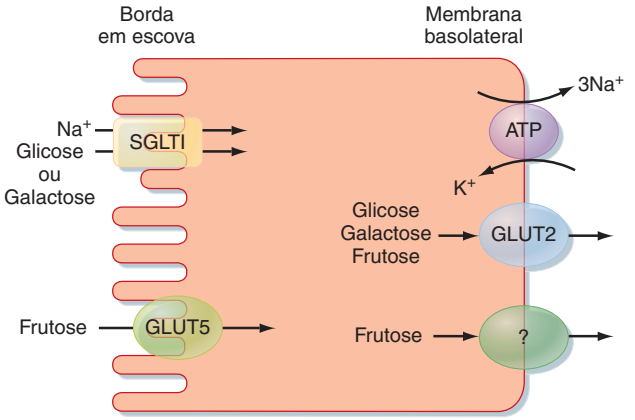
NA CLÍNICA

A intolerância à lactose é relativamente comum nos adultos de grupos étnicos específicos, como os asiáticos, os afro-americanos e os hispânicos. A doença reflete declínio no desenvolvimento normal da expressão de lactase pelos enterócitos, particularmente quando a lactose não é componente sempre presente na dieta. Nesses indivíduos, o consumo de alimentos contendo grandes quantidades de lactose, tais como leite e sorvete, pode resultar em cólicas abdominais, gazes e diarreia. Esses sintomas refletem a relativa incapacidade de digerir lactose. Assim, ela permanece no lúmen, com retenção de água. Alguns pacientes são beneficiados pela administração da enzima lactase, derivada de bactérias e administrada na forma de tabletes, antes da ingestão diária de laticínios.

pela intensidade para sua absorção. Se os níveis de lactase caem abaixo de determinado limiar, ocorre doença de intolerância à lactose.

A digestão de amido ocorre em duas fases. A primeira ocorre no lúmen e é, de fato, iniciada na cavidade oral, via atividade da amilase salivar, como discutido no Capítulo 27. A amilase salivar, entretanto, não é essencial para a digestão do amido, se bem que pode assumir grande importância em recém-nascidos ou pacientes, nos quais a produção de enzimas pancreáticas está comprometida por alguma doença. Quantitativamente, a contribuição mais significativa para a digestão luminal de amido é feita pela amilase pancreática. Essas duas enzimas hidrolisam as ligações internas α-1,4 na amilose e na amilopectina, mas não as ligações externas nem as ligações α-1,6 que formam pontos de ramificação na molécula da amilopectina (Fig. 29-8). Assim, a digestão de amido pela amilase é, por necessidade, incompleta e resulta em oligômeros curtos de glicose, incluindo dímeros (maltose) e trímeros (maltotriose), bem como estruturas ramificadas mais simples que são chamadas dextrinas α-limitadas. Desse modo, para permitir a absorção desses constituintes monossacarídicos, o amido tem que se submeter à digestão da borda em escova.

Na borda em escova, oligômeros de glicose de cadeia ramificada podem ser digeridos pelas hidrolases glicoamilase, sucrase ou isomaltase (Tabela 29-2). Todas produzem monômeros livres de glicose que podem ser absorvidos pelos mecanismos discutidos adiante. Para



● Figura 29-9. Absorção de glicose, galactose e frutose no intestino delgado.

as dextrinas α-limitadas, por sua vez, a atividade da isomaltase é fundamental porque é a única enzima que pode quebrar não somente as ligações α-1,4, mas também as ligações α-1,6, situadas nos pontos de ramificação.

Captação dos Carboidratos

Os monossacarídeos solúveis em água têm, a seguir, que ser transportados através das membranas hidrofóbicas dos enterócitos. O **transportador 1 de sódio/glicose** (SGLT1) é um simporte que leva a glicose (e a galactose) contra seu gradiente de concentração, pelo acoplamento de seu transporte ao do Na^+ (Fig. 29-9). Uma vez no citosol, a glicose e a galactose podem ser retidas para as necessidades metabólicas do epitélio, ou podem sair da célula através do polo basolateral via transportador conhecido como GLUT2. A frutose, em contrapartida, é levada através da membrana apical pelo GLUT5. Entretanto, devido ao transporte de frutose não ser acoplado ao do Na^+, sua entrada é relativamente ineficiente e pode, com facilidade, ser interrompida se forem ingeridas grandes quantidades de alimento contendo esse açúcar. Os sintomas que ocorrem devido a essa má absorção são similares aos experimentados por pacientes intolerantes à lactose e que consomem lactose.

ASSIMILAÇÃO DAS PROTEÍNAS

As proteínas também são polímeros solúveis em água, que têm que ser digeridas em constituintes menores, antes que seja possível sua absorção. Sua absorção é mais complicada do que a dos carboidratos, porque contêm 20 aminoácidos diferentes e pequenos oligômeros desses aminoácidos (dipeptídeos, tripeptídeos e, provavelmente, até tetrapeptídeos), que também podem ser transportados pelos enterócitos. O corpo, em particular o fígado (Capítulo 31), tem capacidade substancial de interconverter vários aminoácidos, sujeitos às necessidades do corpo. Entretanto, alguns aminoácidos, denominados **aminoácidos essenciais,** não podem ser sintetizados pelo corpo nem *de novo* ou de outro aminoácido e, então, têm que ser obtidos da dieta. Os aminoácidos que têm que ser obtidos por esse modo, em humanos, estão na Figura 29-10.

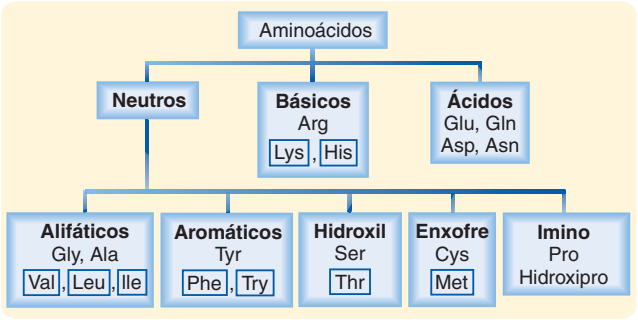


Figura 29-10. Aminoácidos da dieta de ocorrência natural. Os quadrados são aminoácidos essenciais, que não podem ser sintetizados pelos humanos e devem ser obtidos da dieta. (Adaptado de Barrett KE: Gastrointestinal Physiology. New York, McGraw Hill, 2006.)

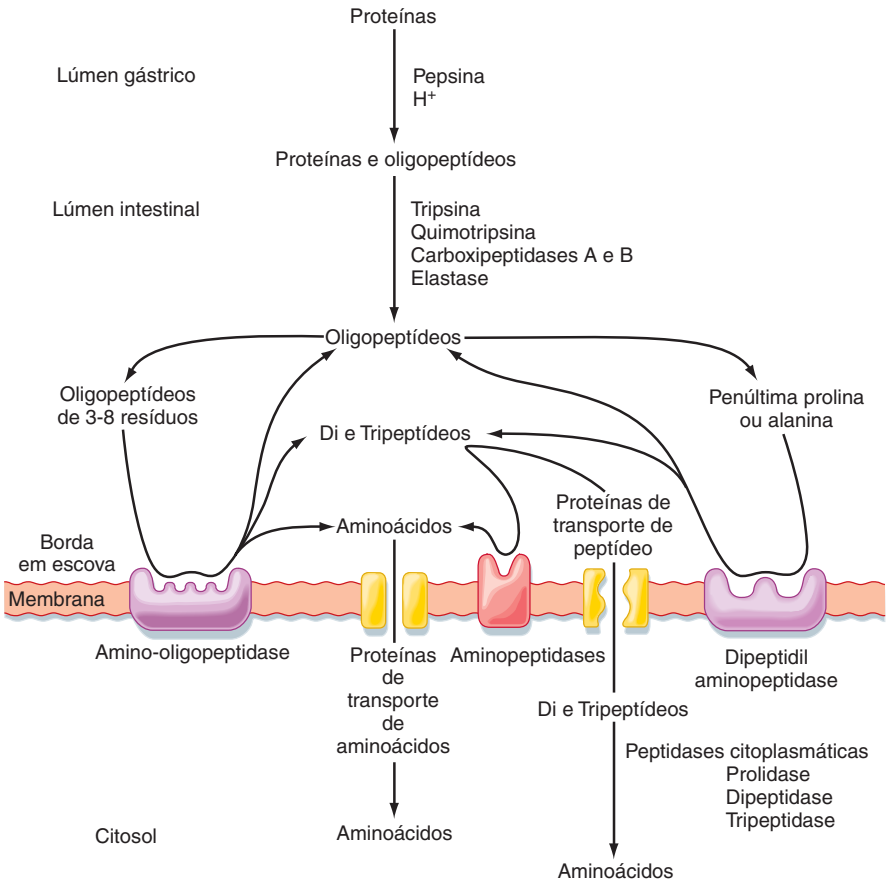
NO NÍVEL CELULAR

Doença genética rara que resulta em incapacidade do intestino de absorver glicose ou galactose. Essa doença foi mapeada como várias mutações no gene SG*LT1*, que resulta em uma proteína defeituosa ou ausente ou, mais comumente, como falha da proteína em trafegar, apropriadamente, para a membrana apical dos enterócitos. Em pacientes com essas mutações, a glicose mal-absorvida contribui para a diarreia e outros sintomas, como discutido para a intolerância à lactose. Apesar da raridade da doença, ela é importante em termos do entendimento que forneceu para o processo fundamental de transporte epitelial do intestino. Finalmente, mutações brandas adicionais no SG*LT1*, que reduzem a atividade de transporte de proteína, somente parcialmente, podem ser responsáveis pelos sintomas gastrointestinais e foram implicadas em pelo menos alguns casos de síndrome do intestino irritável.

Digestão das Proteínas

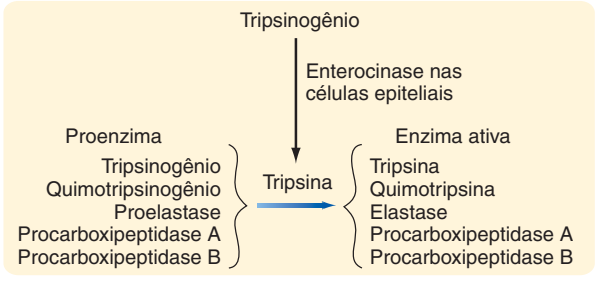
As proteínas podem ser hidrolizadas em longos peptídeos simplesmente pelo pH ácido que existe no lúmen gástrico. Entretanto, para a absorção de proteínas para o corpo, três fases da digestão, mediada enzimaticamente, são necessárias (Fig. 29-11). Assim como a hidrólise ácida, a primeira destas fases ocorre no lúmen gástrico e é mediada pela pepsina, o produto das células principais, localizadas nas glândulas gástricas. Quando a secreção de gastrina é ativada por sinais coincidentes com a ingestão de uma refeição, a pepsina é liberada das células principais, assim como o precursor inativo, o pepsinogênio. No pH ácido, esse precursor é autocataliticamente quebrado para originar a enzima ativa. A pepsina é muito especializada para agir no estômago, onde é ativada, em vez de inibida, pelo baixo pH. A enzima quebra as proteínas em sítios de aminoácidos neutros,

Figura 29-11. Hierarquia das proteases e peptidases que funcionam no estômago e no intestino delgado, para digerir as proteínas da dieta. As proteínas são absorvidas como aminoácidos simples (70%) ou pequenos peptídeos (30%). (Adaptado de Van Dyke RW: In Sleisenger MH, Fordtran JS [eds]: Gastrointestinal Disease, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1989.)



com preferência por cadeias aromáticas ou por grandes cadeias alifáticas. Como esses aminoácidos só ocorrem com frequência relativamente baixa em determinada proteína, a pepsina não é capaz de digerir, completamente uma proteína até uma forma que possa ser absorvida pelo intestino, mas, em vez disso, produz uma mistura de proteínas intactas, grandes peptídeos (a maioria) e número limitado de aminoácidos livres.

Ao se deslocarem pelo intestino delgado, as proteínas parcialmente digeridas encontram, a seguir, as proteases provenientes do suco pancreático. Relembre que essas enzimas são secretadas em forma inativa. Como, então, elas são ativadas para iniciar o processo de digestão das proteínas? De fato, a ativação das proteases é retardada até que essas enzimas estejam no lúmen, em virtude da presença da enzima ativadora, a enterocinase, localizada apenas nas bordas em escova das células epiteliais do intestino delgado (Fig. 29-12). A enterocinase cliva o tripsinogênio, originando tripsina ativa. A tripsina é capaz de clivar todos os outros precursores de proteases secretados pelo pâncreas, resultando em mistura de enzimas que podem digerir, quase completamente, a grande maioria das proteínas da dieta. A tripsina é chamada de **endopeptidase**, por ser capaz de clivar tais proteínas somente nas ligações internas da cadeia peptídica, em vez de liberar aminoácidos individuais no final da cadeia. A tripsina é específica para clivagem de aminoácidos básicos e essa clivagem resulta em grupo de pequenos peptídeos com um aminoácido básico em sua extremidade C-terminal. Apesar de terem mecanismos de ação similares, as outras duas endopeptidases pancreáticas, a quimotripsina e a elastase, clivam em sítios com aminoácidos neutros. Os peptídeos resultantes da atividade da endopeptidase passam pela ação das **ectopeptidases**. Essas enzimas clivam aminoácidos simples da parte final da cadeia peptídica, e aquelas presentes no suco pancreático são específicas para aminoácidos neutros **(carboxipeptidase A)** ou básicos **(carboxipeptidase B),** localizados na extremidade C-terminal. Assim, os produtos que resultam da digestão total das proteínas da refeição pelas secreções gástrica e pancreática incluem aminoácidos neutros e básicos, assim como peptídeos pequenos com aminoácidos ácidos na sua extremidade C-terminal e, assim, resistem as carboxipeptidases A ou B (Fig. 29-13).

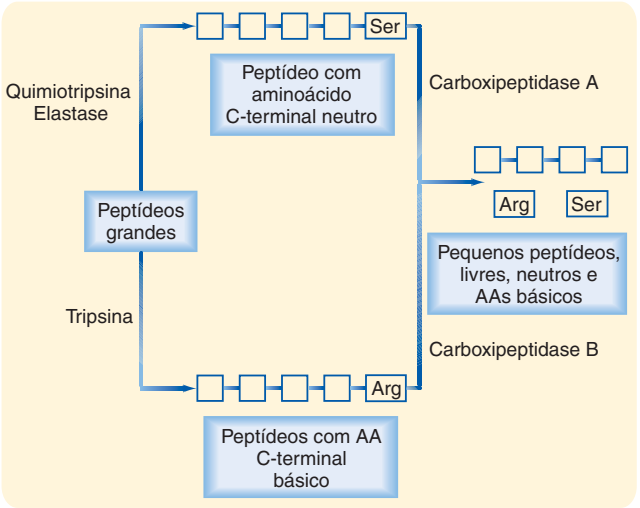


● **Figura 29-12.** Conversão das proenzimas inativas do suco pancreático a enzimas ativas, pela ação da tripsina. O tripsinogênio, no suco pancreático, é proteoliticamente convertido em tripsina ativa pela enterocinase expressa na superfície das células epiteliais do duodeno e do jejuno. A tripsina, então, ativa as outras proenzimas, como mostrado.

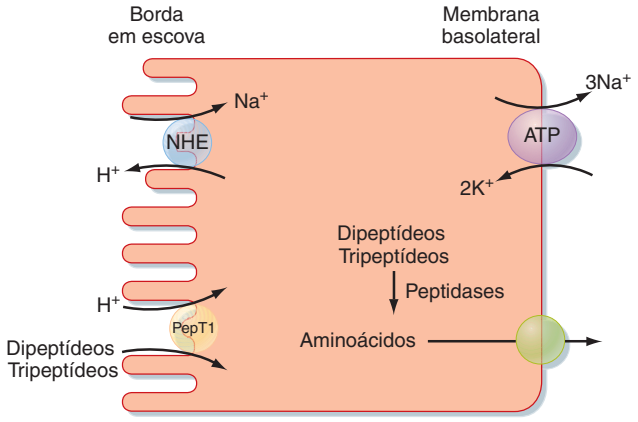
A fase final da digestão proteica ocorre nas bordas em escova. Os enterócitos maduros expressam diversas peptidases nas suas bordas em escova, incluindo as aminopeptidases e carboxipeptidases, que geram produtos adequados para captação através da membrana apical (Fig. 29-11). Entretanto, deve ser notado que, mesmo com o complemento substancial das enzimas proteolíticas ativas, alguns peptídeos da dieta são relativa ou totalmente resistentes à hidrólise. Em particular, peptídeos que contêm prolina ou glicina são digeridos de maneira muito lenta. Felizmente, o intestino pode absorver não só aminoácidos simples, mas também pequenos peptídeos. Os peptídeos que são absorvidos pelos enterócitos, na sua forma intacta, ficam sujeitos ao estágio final de digestão, no citosol dos enterócitos, para liberar seus aminoácidos para o uso na célula ou em qualquer outro lugar do corpo (Fig. 29-14).

CAPTAÇÃO DE PEPTÍDEOS E AMINOÁCIDOS

O corpo também é dotado de uma série de transportadores de membrana, capazes de promover a captação de produtos da digestão proteica que são solúveis em água. Devido ao grande número de aminoácidos, existe um número relativamente grande de transportadores específicos (Figs. 29-11 e 29-14). Os transportadores de aminoácidos são de interesse clínico porque sua ausência em diversos distúrbios genéticos resulta em redução da capacidade de transportar os aminoácidos ou ácidos relevantes. Entretanto, essas mutações são clinicamente silenciosas, pelo menos sob o ponto de vista nutricional, pois os aminoácidos em questão podem ser absorvidos por outros transportadores com especificidade sobreposta ou na forma de peptídeos. Isso não descarta a possibilidade de alguma patologia em outros sistemas, no qual o transportador de interesse pode ser normalmente expresso (p. ex., cisteinúria). Em geral, os transportadores de aminoácidos têm especificidade ra-



● **Figura 29-13.** Digestão luminal de peptídeos resultantes da proteólise parcial no estômago. AA, aminoácido. (Redesenhado de Barrett KE: Gastrointestinal Physiology. New York, Mc Graw Hill, 2006.)



● **Figura 29-14.** Grande variedade de dipeptídeos e tripeptídeos é coletada através da membrana da borda em escova pelo simporte acoplado a prótons, conhecido como PepT1. O gradiente de prótons é criado pela ação de trocadores de sódio/hidrogênio (NHEs) na membrana apical.

zoavelmente ampla e, em geral, transportam um subgrupo de aminoácidos possíveis (p. ex., neutros, aniônico ou catiônico), mas com alguma sobreposição de sua afinidade para aminoácidos particulares. Além disso, alguns transportadores de aminoácidos (mas não todos) são simporte de seus substratos aminoácidos, em conjunto com absorção obrigatória de Na^+.

NO NÍVEL CELULAR

A redundância nos mecanismos de absorção dos produtos da digestão das proteínas enfatiza a importância desse processo e também significa que deficiências da absorção de aminoácidos específicos, pelo intestino, são relativamente raras. Entretanto, em certas circunstâncias, mutações nas proteínas responsáveis pelo transporte de aminoácidos específicos podem levar à patologia em outro órgão. Um exemplo é a doença de cisteinúria, que é uma doença molecularmente heterogênea envolvendo mutações em vários transportadores de aminoácidos capazes de transportar a cisteína. Como a cisteína pode ser absorvida, pelo intestino, na forma de peptídeos, deficiências nutricionais não ocorrem a despeito de falta dos mecanismos de absorção intestinal desse aminoácido particular. Em contrapartida, a cisteína só pode ser pouco reabsorvida da urina de pacientes que sofrem de cisteinúria, e cálculos nos rins podem se formar porque esse aminoácido é relativamente insolúvel. Em termos fisiopatológicos, a cisteinúria pode surgir secundariamente a mutações no SLC6A19, transportador de aminoácidos neutros independente de Na^+, e resultar na condição conhecida como doença de Hartnup. De novo, deficiências nutricionais são relativamente raras, mas tais pacientes podem perder aminoácidos neutros na urina e mostrar sintomas relacionados à importância de tais aminoácidos no cérebro e pele.

O intestino delgado também é notável por sua capacidade de absorver pequenos peptídeos (Fig. 29-14). O transportador primário e responsável por essa absorção é chamado PepT1 (ou **peptídeo transportador 1**) e é um simporte que carrega peptídeos em conjunto com prótons. Os peptídeos absorvidos pelos enterócitos são imediatamente hidrolisados por uma série de peptidases citosólicas em seus aminoácidos constituintes. Os aminoácidos não necessários pelos enterócitos são exportados através da membrana basolateral e entram nos capilares sanguíneos para serem transportados para o fígado através da veia porta. O PepT1 é, também, de interesse clínico porque pode mediar a absorção dos chamados **fármacos peptidomiméticos**, que incluem diversos antibióticos, bem como agentes quimioterápicos, para o câncer. O mecanismo pelo qual os aminoácidos e os fármacos peptidomiméticos saem dos enterócitos não está completamente esclarecido, mas presume-se que envolva proteínas transportadoras adicionais.

ASSIMILAÇÃO DOS LIPÍDIOS

Definidos como substâncias que são mais solúveis em solventes orgânicos do que em água, os lipídios são a terceira classe principal de macronutrientes da dieta humana. Os lipídios fornecem, significativamente, mais calorias por grama do que as proteínas ou os carboidratos, por isso têm maior importância nutricional, assim como são propensos a contribuir para a obesidade, se consumidos em quantidades excessivas. Os lipídios também dissolvem compostos voláteis e contribuem para o sabor e o aroma dos alimentos.

A forma predominante dos lipídios na dieta humana é o triglicerídeo, encontrado em óleos e outras gorduras. A maioria desses triglicerídeos tem cadeia longa de ácidos graxos (cadeias de carbono maiores do que 12 carbonos) esterificados no arcabouço glicerol. Lipídios adicionais são fornecidos na forma de fosfolipídios e colesterol, originados, principalmente, das membranas celulares. Também é importante considerar que chegam ao intestino, diariamente, não apenas lipídios da dieta, mas também lipídios originados no fígado, nas secreções biliares, como descrito em mais detalhes no Capítulo 31. De fato, em base diária, a oferta de colesterol na bile excede proveniente da dieta em todos os indivíduos e na maioria daqueles amantes de ovo. Finalmente, apesar de presentes em quantidades muito pequenas, as vitaminas solúveis em gordura (A, D, E e K) são nutrientes essenciais que deveriam ser suplementados na dieta a fim de evitar doenças. Essas substâncias são quase que completamente insolúveis em água e necessitam de cuidados especiais para promover sua absorção pelo corpo.

Emulsificação e Solubilização dos Lipídios

Quando a refeição gordurosa é ingerida, os lipídios se liquefazem na temperatura corporal e flutuam na superfície do conteúdo gástrico. Isso poderia limitar a área de superfície entre as fases aquosa e lipídica do conteúdo gástrico e restringir o acesso de enzimas capazes de quebrar os lipídios para formar os que poderiam ser absorvidos, pois as enzimas lipolíticas, como as proteínas, ficam na fase aquosa. Por esse motivo, o estágio inicial na absorção dos lipídios é sua emulsificação. A

mistura ocorrida no estômago faz com que os lipídios da dieta fiquem na forma de pequenas esferas em suspensão, que aumenta em muito a área da superfície da fase lipídica.

A absorção dos lipídios também é facilitada pela formação de solução de micelas, com ajuda dos ácidos biliares, existentes nas secreções biliares. Detalhes desse processo serão discutidos adiante.

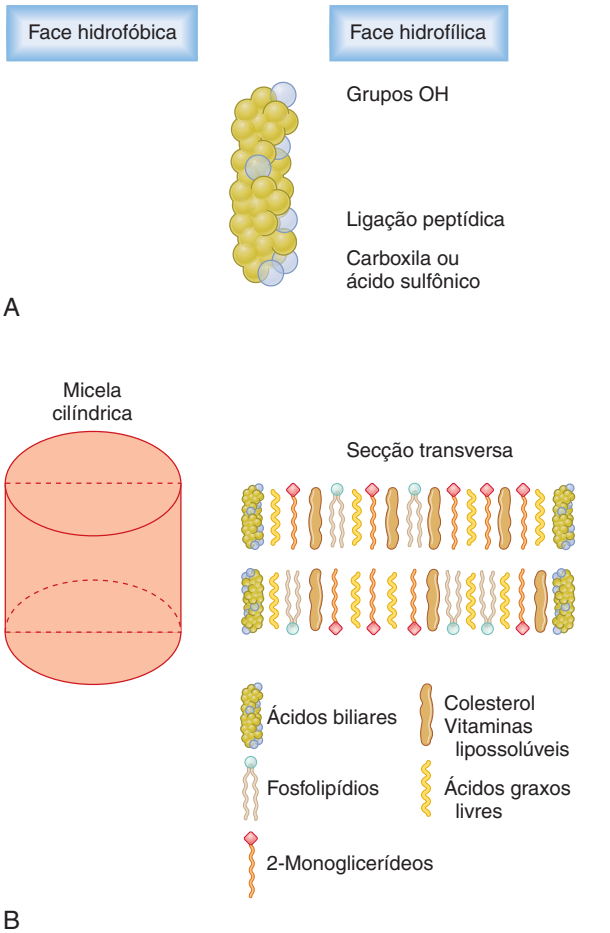
Digestão dos Lipídios

A digestão dos lipídios começa no estômago. A lipase gástrica é liberada, em grandes quantidades, pelas células principais, gástricas; ela se adsorve à superfície das micelas de gordura, dispersas no conteúdo gástrico, e hidrolisa os componentes triglicerídicos em diglicerídeos e ácidos graxos livres. Entretanto, pouca absorção de gordura ocorre no estômago, por causa do pH ácido do lúmen, que resulta em protonação dos ácidos graxos livres, liberados pela lipase gástrica. A lipólise também é incompleta no estômago, porque a lipase gástrica, a despeito de sua ótima atividade catalítica em pH ácido, não é capaz de hidrolizar a segunda posição do éster triglicerídico, o que significa que a molécula não pode ser completamente quebrada em componentes que podem ser absorvidos pelo corpo. Também existe pouca ou nenhuma quebra dos ésteres de colesterol ou dos ésteres das vitaminas lipossolúveis. Na verdade, a lipólise gástrica é dispensável em indivíduos saudáveis por causa do excesso acentuado de enzimas pancreáticas.

A maior parte da lipólise ocorre no intestino delgado dos indivíduos saudáveis. O suco pancreático contém três importantes enzimas lipolíticas, que têm suas atividades otimizadas em pH neutro. A primeira delas é a lipase pancreática. Essa enzima difere da enzima gástrica por ser capaz de hidrolisar as posições 1 e 2 do triglicerídeo, produzindo grande quantidade de ácidos graxos livres e monoglicerídeos. Em pH neutro, as cabeças dos ácidos graxos livres têm carga, assim, essas moléculas migram para a superfície das gotículas de óleo. A lipase também apresenta paradoxo aparente, onde é inibida pelos ácidos biliares, que também fazem parte do conteúdo do intestino delgado. Os ácidos biliares se adsorvem à superfície das micelas de óleo, por isso poderiam causar a dissociação da lipase. Entretanto, a atividade da lipase é mantida por cofator importante, a colipase, que também faz parte do suco pancreático. A colipase é uma molécula ponte que se liga aos ácidos biliares e à lipase; ela ancora a lipase às gotículas de óleo, mesmo em presença dos ácidos biliares.

O suco pancreático também contém duas enzimas adicionais, importantes para a digestão da gordura. A primeira delas é a fosfolipase A_2, que hidrolisa os fosfolipídios, como os presentes nas membranas celulares. Previsivelmente, essa enzima pode ser bastante tóxica na ausência de substratos da dieta, por isso é secretada como pró-forma inativa que só é ativada quando atinge o intestino delgado. Além disso, o suco pancreático contém a chamada colesterol esterase relativamente inespecífica, que pode quebrar não só os ésteres de colesterol, como seu nome implica, mas também os ésteres de vitaminas lipossolúveis, e até mesmo triglicerídeos. É interessante que essa enzima *requer* ácidos biliares para sua atividade (diferentemente da lipase, discutida anteriormente) e é relacionada à enzima produzida no leite materno, com participação importante na lipólise em recém-nascidos.

À medida que ocorre a lipólise, seus produtos são movidos das micelas lipídicas, primeiro, para fase lamelar, ou membranosa, subsequentemente, para micelas mistas, compostas por produtos lipolíticos e ácidos biliares. Os ácidos biliares anfipáticos (têm as faces hidrofóbica e hidrofílica) servem para proteger as regiões hidrofóbicas dos produtos lipolíticos da água, enquanto apresentam próprias faces hidrofílicas em ambiente aquoso (Fig. 29-15). As micelas ficam, na verdade, em solução, por isso aumentam a solubilidade do lipídio no conteúdo intestinal. Isso aumenta a intensidade ou velocidade com que as moléculas, como os ácidos graxos, podem se difundir para a superfície intestinal absortiva. Dada a grande área de superfície do intestino delgado e a considerável solubilidade dos produtos da hidrólise dos triglicerídeos, as micelas não são essenciais para a absorção dos triglicerídeos. Por esse motivo, os pacientes com produção insuficiente de ácidos biliares (causada, por exemplo, por cálculo biliar que obstrui a saída da bile) normalmente não apresentam má absorção de gordura. Por sua vez, o colesterol e as vitaminas lipossolúveis são quase totalmente insolúveis em água, portanto, necessitam de micelas para serem



● **Figura 29-15.** Representação esquemática dos ácidos biliares **(A)** e micelas mistas **(B).** Os ácidos biliares em solução são anfipáticos. As micelas mistas são conjuntos cilíndricos de ácidos biliares e outros lipídios da dieta.

absorvidos mesmo após terem sido ingeridos. Assim, se a concentração luminal de ácidos biliares cair abaixo da concentração crítica de micelas, o paciente ficará deficiente de vitaminas lipossolúveis.

Absorção de Lipídios e sua Subsequente Utilização

Acredita-se que os produtos da digestão da gordura sejam capazes de atravessar facilmente as membranas celulares devido à sua lipofilicidade. Entretanto, evidências recentes sugerem que sua absorção pode ser, alternativa ou adicionalmente, regulada pela atividade de transportadores de membrana específicos. Uma proteína ligante de ácidos graxos na membrana dos microvilosidades (MVM-FABP) parece ser responsável pela absorção de ácidos graxos de cadeia longa através da borda em escova. De igual modo, o Niemann Pick C1 tipo 1 (NPC1L1) foi, recentemente, identificado como via de absorção do colesterol e pode ser alvo terapêutico em pacientes que apresentam aumento patológico dos níveis de colesterol circulante (hipercolesterolemia). Entretanto, a absorção global do colesterol é, relativamente, ineficiente porque essa molécula, junto com o esterol de vegetais, também pode sair, ativamente, dos enterócitos de volta para o citosol por complexo heterodimérico de dois transportadores "ABC" (cassete ligante de ATP), chamados ABC G5 e G8.

Os lipídios também podem diferir dos carboidratos e das proteínas, em termos de seu destino, após a absorção pelos enterócitos. Ao contrário dos monossacarídeos e aminoácidos, que deixam os enterócitos na forma molecular e entram na circulação porta, os produtos da lipólise são reesterificados, nos enterócitos, para formar triglicerídeos, fosfolipídios e ésteres de colesterol. Esses eventos metabólicos ocorrem no retículo endoplasmático liso. Ao mesmo tempo, os enterócitos sintetizam série de proteínas, conhecidas como apolipoproteínas, no retículo endoplasmático rugoso. Essas proteínas são combinadas com os lipídios ressintetizados, para formar estrutura conhecida como **quilomícron,** que consiste em núcleo lipídico (predominantemente triglicerídeo, com muito menos colesterol, fosfolipídio e ésteres de vitaminas lipossolúveis) recoberto por apolipoproteínas. Os quilomicrons são exportados dos enterócitos por processo de exocitose. Entretanto, ao chegar na lâmina própria, eles são muito grandes (cerca de 750 a 5.000 Å de diâmetro) para permear pelos espaços intercelulares dos capilares da mucosa. Em vez disso, eles são absorvidos por linfáticos da lâmina própria e passam ao longo da circulação porta e do fígado. Por fim, os quilomicrons na linfa entram na corrente sanguínea pelo ducto torácico e servem como veículo para transportar lipídios pelo corpo, para uso pelas células em outros órgãos. A única exceção para esse transporte, mediado pelos quilomicrons, são os ácidos graxos de cadeia média. Esses ácidos são relativamente solúveis em água e podem permear as junções fechadas dos enterócitos, o que significa que se desviam dos eventos de processamento intracelular descritos acima e não são incluídos nos quilomicrons. Por esse motivo, entram na circulação porta e ficam mais facilmente disponíveis para outros tecidos. Dieta rica em triglicerídeos de cadeia média pode ser de particular benefício em pacientes com reservatório inadequado de ácidos biliares.

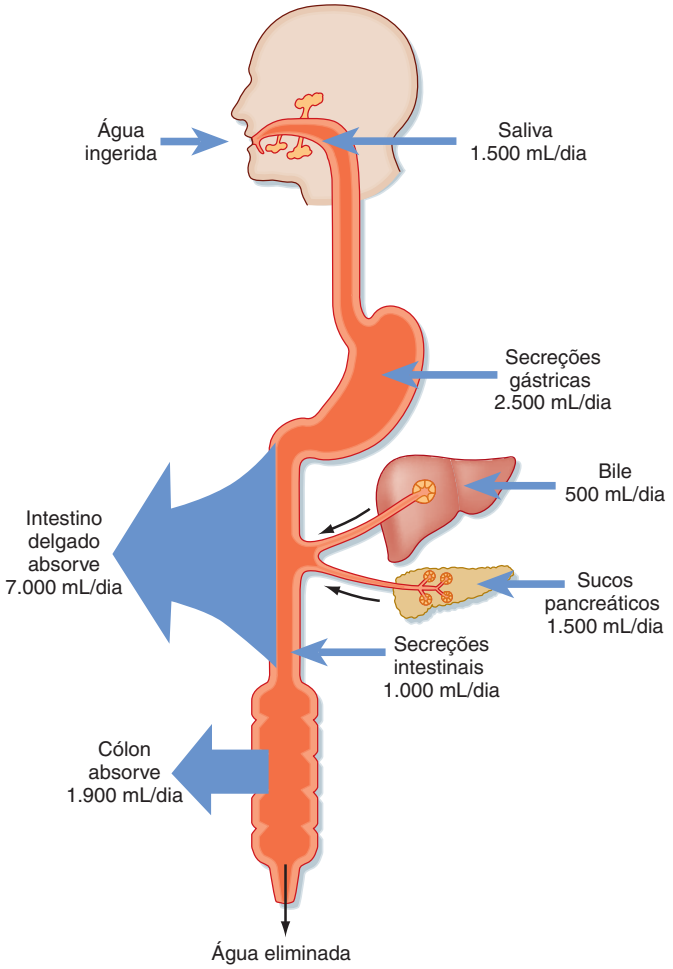
NA CLÍNICA

Tratamento relativamente novo para a hipercolesterolemia tem como alvo a absorção de colesterol derivado da dieta, ou na bile, através do epitélio do intestino delgado. A ezetimiba é o fármaco que bloqueia, especificamente, a captação de colesterol, pela inibição da atividade da proteína NPC1L1, expressa na membrana apical dos enterócitos. Em conjunto com outros fármacos, desenvolvidos para conter a aterosclerose, ela pode ser adição útil para interromper a circulação êntero-hepática, bem como para impedir absorção do colesterol da dieta. Estudos clínicos sugerem que a ezetimiba pode aumentar, sinergicamente, a eficácia de outras estratégias desenvolvidas para reduzir os níveis circulantes de lipoproteína de baixa densidade nos pacientes com risco de ataque cardiovascular.

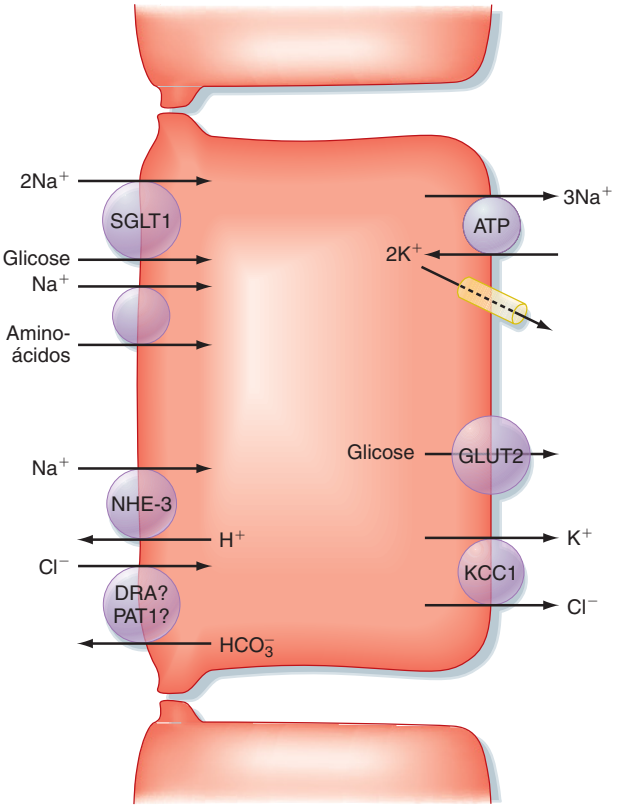
SECREÇÃO E ABSORÇÃO DE ÁGUA E ELETRÓLITOS

A descrição precedente da digestão enfatizou que esses processos tomam lugar no intestino delgado, em ambiente aquoso. A fluidez do conteúdo intestinal, especialmente no intestino delgado, é importante para permitir que a refeição seja propelida ao longo da extensão do intestino e para permitir que os nutrientes digeridos se difundam para seus sítios de absorção. Parte desse fluido é derivado da ingestão oral, mas, na maioria dos adultos, isto consiste em apenas 1 ou 2 L/dia derivados do alimento e da bebida (Fig. 29-16). Fluido adicional é suprido pelo estômago e pelo próprio intestino delgado, bem como pelos órgãos que drenam para o trato gastrointestinal. No total, essas secreções adicionam outros 8 L, o que significa que o intestino recebe quase 9 L de fluido por dia. Entretanto, em indivíduos saudáveis, somente em torno de 2 L desse total passa para o cólon para reabsorção e, eventualmente, apenas 100 a 200 mL saem na evacuação. Assim, o transporte de fluido pelo intestino enfatiza a absorção. Durante o período pós-prandial essa absorção é promovida, predominantemente, no intestino delgado via efeitos osmóticos da absorção dos nutrientes. Esse gradiente osmótico é estabelecido através do epitélio intestinal, que, simultaneamente, impede o movimento da água pelas junções fechadas. O mecanismo genérico para a absorção determinada pelos nutrientes de Na^+ e água, no intestino delgado, é esquematizado na Figura 29-17. Além disso, no período entre as refeições, quando os nutrientes estão ausentes, a absorção de fluido ainda pode ocorrer pela absorção conjunta de Na^+ e Cl^-, mediada pela interação acoplada dos antiportes NHE-3 Na^+-H^+ e Cl^--HCO_3^- (Fig. 29-17).

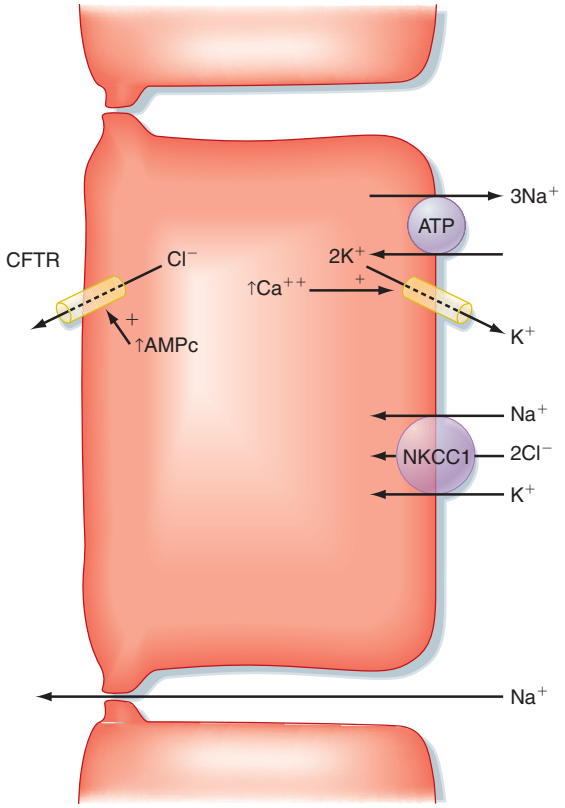
Mesmo que o transporte efetivo de água e de eletrólitos, no intestino delgado, ocorra, predominantemente, segundo o vetor absortivo, isso não implica que o tecido não participe da secreção de eletrólitos. Essa secreção é regulada em resposta a sinais originados no conteúdo luminal e na deformação da mucosa ou de distensão abdominal, ou de ambos. Secretagogos críti-



● **Figura 29-16.** Balanço global do fluido no trato gastrointestinal humano. Cerca de 2 L de água são ingeridos e 7 L de várias secreções entram no trato gastrointestinal. Desse total, a maioria é absorvida no intestino delgado. Cerca de 2 L passam pelo cólon, a grande maioria sendo absorvida nos indivíduos saudáveis. (De Vander AJ et al: Human Physiology, 6th ed. New York, Mc Graw Hill, 1994.)

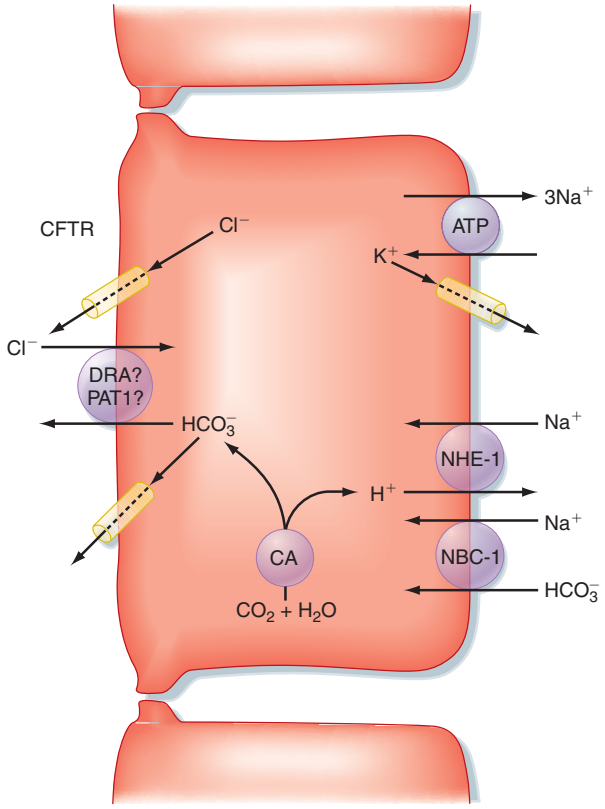


● **Figura 29-17.** Mecanismo de absorção de NaCl no intestino delgado.



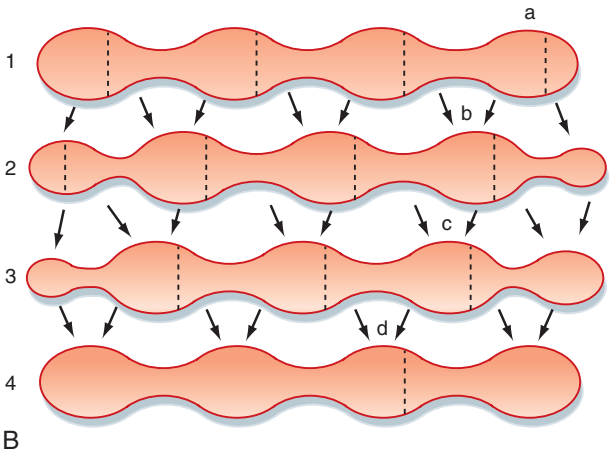
● **Figura 29-18.** Mecanismo da secreção de Cl^- no intestino delgado e grosso.

cos incluem a acetilcolina, o VIP, as prostaglandinas e a serotonina. A secreção garante que o conteúdo intestinal fique apropriadamente fluido, enquanto a digestão e a absorção estão ocorrendo, e pode ser importante para lubrificar a passagem das partículas de alimento ao longo do intestino. Por exemplo, algumas evidências clínicas sugerem que a constipação e a obstrução intestinal, a última sendo observada na fibrose cística, podem ocorrer quando a secreção é anormalmente baixa. A maioria do fluxo secretório de fluido para o lúmen é impulsionada pela secreção ativa de íons cloreto, pelos mecanismos esquematizados na Figura 29-18. Alguns segmentos do intestino podem participar de mecanismos secretórios adicionais, como a secreção de íons bicarbonato, pelos mecanismos mostrados na Figura 29-19. Presumivelmente, esse bicarbonato protege o epitélio, particularmente nas porções mais proximais do duodeno, imediatamente abaixo do piloro, da lesão causada pelo ácido e pela pepsina.



● **Figura 29-19.** Mecanismo da secreção de bicarbonato no duodeno. CA, anidrase carbônica.

A



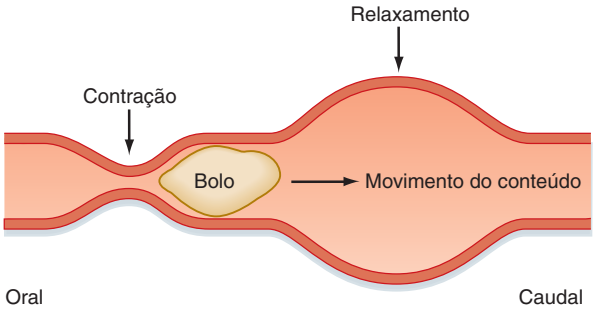
B

● **Figura 29-20. A,** Imagem radiográfica mostrando o estômago e o intestino delgado cheios de meio de contrasto de bário, em indivíduo normal. Note a segmentação do intestino. **B,** Sequência de contrações segmentais no intestino delgado. As linhas 1 a 4 representam pontos temporais sequenciais. As linhas pontilhadas indicam onde a próxima contração ocorrerá; as setas indicam a direção do movimento do conteúdo intestinal. (**A,** Retirado de Gardener EM et al: Anatomy: A Regional Study of Human Structure, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1975; **B,** redesenhado de Cannon WB: Am J Physiol 6:251, 1902).

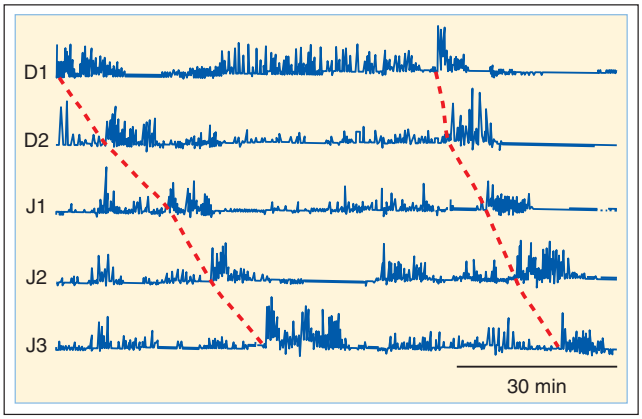
PADRÕES MOTORES DO INTESTINO DELGADO

Com base nas discussões nos capítulos anteriores, deveria ser possível predizer que as camadas musculares lisas do intestino delgado atuam para misturar o quimo às várias secreções digestivas e para movê-lo ao longo da extensão do intestino, de forma que os nutrientes (juntamente com a água e os eletrólitos) podem ser absorvidos. Os padrões motores do intestino delgado, durante o período pós-prandial, são predominantemente voltados para a mistura e consistem, em sua maioria, em segmentação e contrações retropulsivas, que retardam a refeição enquanto a digestão ainda está ocorrendo. A **segmentação** é um padrão estereotípico de contrações rítmicas, mostradas na Figura 29-20 e, presumivelmente, refletem a atividade programada do sistema nervoso entérico, sobreposta ao ritmo elétrico básico. Os mediadores hormonais do padrão pós-alimentação de motilidade são pouco definidos, embora a CCK provavelmente contribua. A CCK também tem papel importante no retardo do esvaziamento gástrico, quando a refeição está no intestino delgado, como descrito no início deste capítulo. Isso faz sentido como mecanismo de distribuição de nutrientes, para a capacidade disponível de digerir e absorver os componentes da refeição.

Depois que a refeição foi digerida e absorvida, é desejável que seja feita a limpeza dos resíduos não digeridos, ainda no lúmen, para preparar o intestino para a próxima refeição. Essa eliminação é feita pelo **peristaltismo** (Fig. 29-21), sequência coordenada de contrações, que ocorrem acima do conteúdo intestinal, e relaxamento, abaixo, e que permitem o transporte do conteúdo por distâncias consideráveis. O peristaltismo reflete a ação da acetilcolina e da substância P liberadas próximas ao local de distensão intestinal, o que serve para contrair o



● **Figura 29-21.** A motilidade peristáltica no intestino propele o conteúdo intestinal ao longo do intestino delgado.



● **Figura 29-22.** Complexo motor migratório no duodeno e no jejuno, registrado em humano em jejum, submetido à manometria. D1, D2, J1, J2 e J3 indicam pontos de registro sequenciais ao longo do duodeno e do jejuno. As contrações intensas (fase III) se propagam anormalmente. (Redesenhado de Soffer EE et al: Am J Gastroenterol 93:1318, 1988.)

músculo circular, assim como o efeito inibitório do VIP e do óxido nítrico, no lado caudal. Como a segmentação, o peristaltismo se origina quando potenciais de ação gerados pela inervação intrínseca são sobrepostos a sítios de despolarização celular ditados pelo ritmo elétrico básico. Os padrões motores peristálticos, que ocorrem durante o jejum, são organizados na sequência de fases conhecidas como **complexo motor migratório** (Fig. 29-22). A fase I do CMM é caracterizada por quiescência relativa, enquanto pequenas contrações desorganizadas ocorrem durante a fase II. Na fase III, que dura cerca de 10 minutos, grandes contrações, que se propagam ao longo do intestino, são estimuladas pelo hormônio motilina e removem qualquer conteúdo gástrico e intestinal remanescente para o cólon. O piloro e a válvula ileocecal se abrem completamente durante essa fase, e mesmo os itens grandes e não digeridos podem sair do corpo. A motilidade do intestino volta para a fase I do CMM, com o ciclo completo durando cerca de 90 minutos, nos adultos, a não ser que seja ingerida refeição, nesse caso o CMM será interrompido. Após a refeição, os níveis de motilina caem (embora os mecanismos não sejam claros) e o CMM não pode ser reiniciado, até que, de novo, aumentem.

CONCEITOS-CHAVE

1. Ao sair do estômago, a refeição entra no intestino delgado, que consiste (sequencialmente) no duodeno, jejuno e íleo. A principal função do intestino delgado é digerir e absorver os nutrientes contidos na refeição.
2. A presença do quimo, no duodeno, retarda o esvaziamento adicional do estômago, ajustando, assim, o fornecimento de nutrientes à capacidade de o intestino delgado digerir e absorver tais substâncias.
3. A digestão e a absorção, no intestino delgado, são auxiliadas por dois sucos digestivos originados do pâncreas (suco pancreático) e do fígado (bile). Essas secreções são ativadas por hormônios e sinais neurais desencadeados pela presença da refeição no intestino delgado.
4. As secreções pancreáticas são produzidas nos ácinos e contêm várias proteínas capazes de digerir a refeição, ou agir como importantes cofatores. A secreção é diluída e alcalinizada, enquanto passa pelos ductos pancreáticos.
5. A bile é produzida pelo fígado e estocada na vesícula biliar, até ser necessária no período pós-prandial. Os ácidos biliares, componentes importantes da bile, são detergentes biológicos que solubilizam os produtos da digestão de lipídios.
6. Os carboidratos e as proteínas, macromoléculas hidrossolúveis, são digeridas e absorvidas por mecanismos análogos. Os lipídios, os terceiros macronutrientes, requerem mecanismos especiais para transferir os produtos da lipólise até a superfície epitelial, onde podem ser absorvidos.
7. O intestino delgado transfere grandes volumes de fluido para dentro e para fora do lúmen, diariamente, para facilitar a digestão e a absorção dos nutrientes, impulsionados pelo transporte ativo de íons e de outros eletrólitos.
8. Os padrões motores do intestino delgado variam, dependendo de a refeição ter sido ou não ingerida. Imediatamente após refeição, a motilidade é direcionada para reter a refeição no intestino delgado, misturá-la com os sucos digestivos e prover tempo suficiente para a absorção dos nutrientes. Durante o jejum, um complexo de "limpeza", com contrações intensas (o complexo motor migratório) vasculham, periodicamente, ao longo da extensão do estômago e do intestino delgado, a fim de limpá-los de resíduos não digeridos.

CAPÍTULO 30

Fase Colônica da Resposta Integrada à Refeição

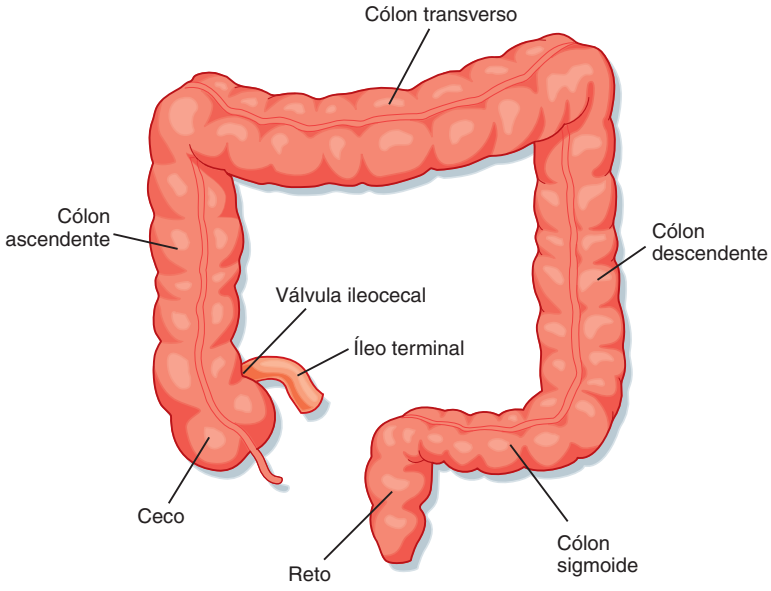
VISÃO GERAL DO INTESTINO GROSSO

O segmento mais distal do trato gastrointestinal é chamado **intestino grosso,** composto pelo **ceco,** pelas porções ascendente, transversal e descendente do **cólon;** pelo **reto** e pelo **ânus** (Fig. 30-1). As funções primárias do intestino grosso são a de digerir e de absorver os componentes da refeição, que não podem ser digeridos ou absorvidos, mais proximalmente, reabsorver o fluido remanescente, que foi utilizado durante o movimento da refeição ao longo do trato gastrointestinal, e armazenar os produtos que sobraram da refeição, até que possam ser convenientemente eliminados do corpo. Para a execução dessas funções, o intestino grosso utiliza padrões de motilidade característicos e expressa mecanismos de transporte que impulsionam a absorção dos fluidos, eletrólitos e outros solutos. O intestino grosso também contém ecossistema biológico único, consistindo em muitos trilhões das chamadas **bactérias comensais**, comprometidas em processo de simbiose, por toda a vida, com seu hospedeiro humano. Essas bactérias podem metabolizar componentes da refeição que não são digeridos pelas enzimas do hospedeiro e tornam seus produtos disponíveis para o corpo, via processo conhecido como **fermentação.** As bactérias colônicas também metabolizam outras substâncias endógenas como ácidos biliares e bilirrubina, influenciando, dessa forma, sua disposição. Existem novas evidências de que a flora colônica está, criticamente, envolvida na promoção do desenvolvimento do epitélio colônico normal e em estimular suas funções diferenciadas. Além disso, essas bactérias detoxificam os xenobióticos (substâncias originadas de fora do corpo, tais como fármacos) e protegem o epitélio colônico de infecção por patógenos invasivos. Finalmente, o cólon é recebedor e origem de sinais que o permitem se comunicar com outros segmentos gastrointestinais, para otimizar as funções integradas. Por exemplo, quando o estômago está cheio, com alimento recém-mastigado, a presença da refeição ativa um longo arco reflexo, que resulta em aumento da motilidade colônica (o **reflexo gastrocólico**) e, por fim, evacuação do conteúdo colônico, para abrir caminho para os resíduos da refeição seguinte. De maneira similar, a presença de conteúdo luminal no cólon causa a liberação de mediadores endócrino e neurócrino que alentecem a motilidade propulsiva e reduzem a secreção de eletrólitos no intestino delgado. Esse mecanismo de *feedback* negativo se opõe à intensidade de liberação do conteúdo colônico, para a capacidade do segmento em processar e absorver os componentes úteis. Detalhes dos sinais que medeiam essa conversa entre o cólon e outros componentes do sistema gastrointestinal são revisados na próxima seção.

Sinais que Regulam a Função Colônica

O cólon é regulado, primariamente e de modo não exclusivo, por vias neurais. A motilidade colônica é influenciada por reflexos locais, gerados pelo enchimento do lúmen, iniciando assim a distensão e a ativação dos receptores de distenção. Essas vias reguladoras envolvem, exclusivamente, o sistema nervoso entérico. Reflexos locais ativados pela distorção do epitélio colônico e produzido, por exemplo, pela passagem do bolo de material fecal, estimulam pequenas liberações de Cl^- e secreção de fluido, mediadas pela 5-hidroxitriptamina (5-HT), das células enteroendócrinas, e acetilcolina, dos nervos secretomotores entéricos. Por sua vez, as funções colônicas e as respostas de motilidade, em particular, são também reguladas por longos arcos reflexos, originados mais proximalmente, no trato gastrointestinal, ou em outros sistemas do corpo. Exemplo de tal reflexo é o reflexo gastrocólico. A distensão do estômago produz aumento generalizado da motilidade colônica e movimento de massa do material fecal, como descrito, em mais detalhes, mais adiante. Esse reflexo tem componentes quimiossensitivo e mecanossensitivo, no local de origem e envolve a liberação de 5-HT e de acetilcolina. De maneira similar, em vários indivíduos, o **reflexo ortocólico** é ativado quando a pessoa se levanta da cama e promove o impulso matinal para defecar.

O cólon é, relativamente, pouco abastecido com células que liberam peptídeos bioativos e outros fatores regulatórios. Exceções são as **células enterocromafins,** que liberam 5-HT e células que sintetizam o **peptídeo YY**, assim chamado porque sua sequência contém dois resíduos adjacentes de tirosina (Y é a letra simples do código para aminoácidos). O peptídeo YY é sintetizado pelas células enteroendócrinas, localizadas no íleo terminal e no cólon, e é liberado em resposta aos lipídios no lúmen. Ele alentece o esvaziamento gástrico e a motilidade propulsiva intestinal. O peptídeo YY também reduz o Cl^- e a secreção de fluido pelas células epiteliais intestinais. Desse modo, o peptídeo YY foi caracterizado como **"freio ileal"**, por ser liberado se nutrientes, especialmente, gordura, não são absorvidos quando a refeição atinge o íleo terminal e a parte proximal do cólon. Pela redução da propulsão do conteúdo intestinal, em parte limitando sua fluidez e motilidade induzida pela distensão, o peptídeo YY fornece mais tempo para a refeição ser retida no intestino delgado, onde seus constituintes nutrientes podem ser digeridos e absorvidos.



● **Figura 30-1.** Principais subdivisões anatômicas do cólon.

Padrões da Motilidade Colônica

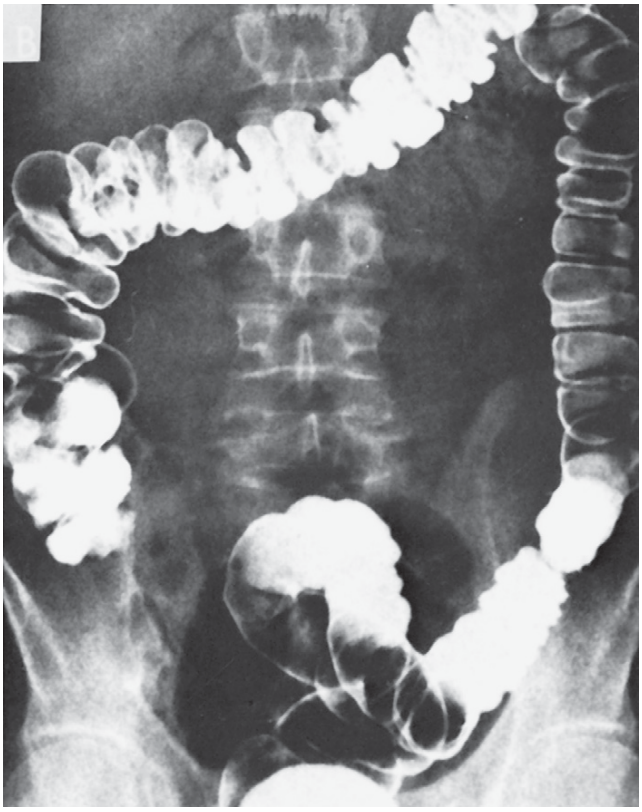
Para apreciar a motilidade colônica, a anatomia funcional da musculatura colônica será revisada primeiro, seguida por discussão sobre a regulação da motilidade colônica.

Anatomia Funcional da Musculatura Colônica

Como ocorre em outros segmentos do intestino, o cólon consiste em camadas funcionais com epitélio colunar mais próximo do lúmen, que é envolto pela lâmina própria, camadas musculares e serosa. De maneira similar, a mucosa colônica é circundada por camadas contínuas de músculo circular, que podem ocluir o lúmen. De fato, em intervalos, o músculo circular se contrai para dividir o cólon em segmentos chamados **austras.** Essa austra é notada de imediato quando o cólon é exposto por laparotomia ou por raios X, como mostrado na Figura 30-2. A disposição da maioria das fibras musculares longitudinais, entretanto, é diferente do intestino delgado. Três bandas não sobrepostas de músculo longitudinal, conhecidas como **tênias,** se estendem ao longo da extensão do cólon.

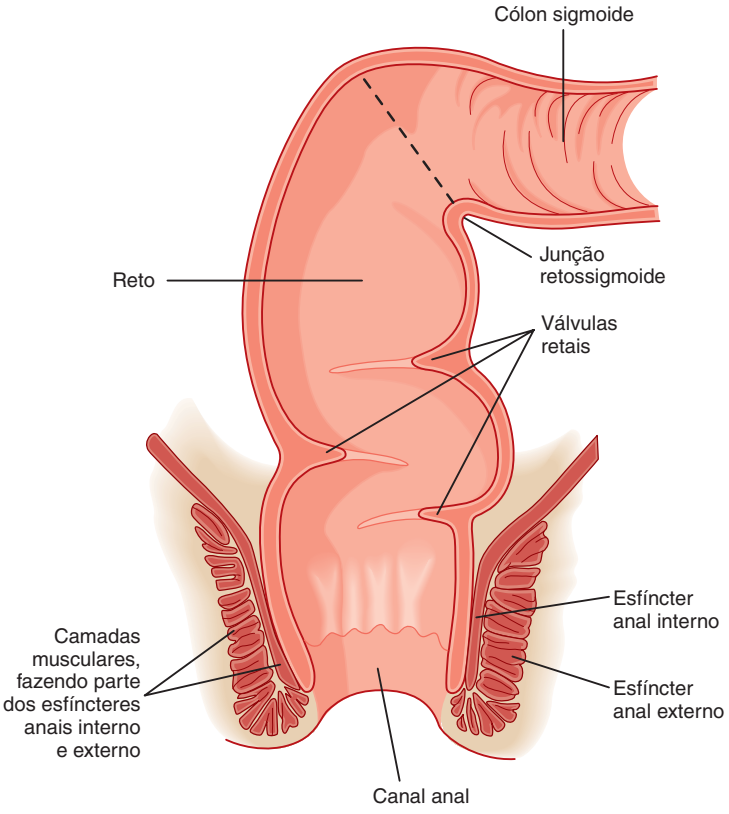
Apesar de as camadas musculares circular e longitudinal do cólon serem eletricamente acopladas, esse processo é menos eficiente do que no intestino delgado. Assim, a motilidade propulsiva no cólon é menos eficiente do que no intestino delgado. A atividade do sistema nervoso entérico também ativa as contrações segmentares que formam as austras. O conteúdo pode se mover para trás e para frente, entre as austras, que é um meio para retardar a passagem do conteúdo colônico, maximizando seu tempo de contato com o epitélio. Em contrapartida, quando ocorre propulsão rápida, as contrações que formam as austras se relaxam e o contorno do cólon é suavizado.

O cólon termina no **reto**, ligado ao cólon em ângulo agudo (a **junção retossigmoide**) (Fig. 30-3). O reto não tem o músculo circular e é cercado somente pelas fibras musculares longitudinais. Ele é o reservatório onde as fezes podem ser armazenadas antes de serem eliminadas. As contrações musculares também formam "válvulas" funcionais no reto, que retardam o movimento das fezes e são importantes no retardo da perda das fezes, até que seja conveniente, pelo menos nos adultos. O reto, em seguida, se junta ao canal anal, distinguido pelo fato de que é envolto não apenas por músculo liso mas também por músculo estriado (esquelético). A combinação dessas camadas musculares é responsável por



● **Figura 30-2.** Radiografia mostrando o padrão austral proeminente, no cólon de indivíduo normal. (De Keats TE: An Atlas of Normal Roentgen Variants, 2nd ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1979.)

● **Figura 30-3.** Anatomia do reto e do canal anal.



dois esfíncteres importantes que controlam a evacuação de sólidos e a flatulência do corpo. O **esfíncter anal interno** é composto por faixa espessa de músculo circular, enquanto o **esfíncter anal externo** é composto por três diferentes estruturas de músculos estriados, na cavidade pélvica, que se enrolam ao redor do canal anal. Esses últimos músculos são distintos por manter um nível significativo de tônus basal e podem ser ainda mais contraídos, ou de maneira voluntária ou reflexa, quando a pressão abdominal aumenta de forma abrupta (como quando se levanta um objeto pesado).

A contração das camadas musculares lisas, na parte proximal do cólon, é estimulada por sinal vagal, bem como pelo sistema nervoso entérico. Por sua vez, o restante do cólon é inervado pelos nervos pélvicos, que também controlam o calibre do esfíncter anal interno. Sinais voluntários da medula espinal, via ramos dos nervos pudendos, regulam as contrações do esfíncter anal externo e dos músculos do soalho pélvico. A capacidade de controlar essas estruturas é aprendida durante o treinamento de uso do banheiro. Esse controle voluntário distingue o canal anal da maior parte do sistema gastrointestinal, com exceção do músculo estriado do esôfago, que regula a deglutição.

Respostas da Motilidade Colônica

Consistentes com suas funções primárias, os dois padrões predominantes de motilidade do intestino grosso são direcionados não para a propulsão do conteúdo colônico, mas, de preferência, para misturar o conteúdo e retardar seu movimento, dando, assim, longo tempo em contato com o epitélio. Duas formas distintas de motilidade colônica foram identificadas. A primeira se refere a contrações de curta duração, que evoluíram para promover a mistura. Essas contrações são originadas nos músculos circulares e são ondas estacionárias de pressão que persistem por, aproximadamente, 8 segundos, em média. Contrações de longa duração, em contrapartida, são produzidas pelas tênias, duram por 20 a 60 se-

NO NÍVEL CELULAR

A **doença de Hirschsprung** é uma condição na qual um segmento do cólon fica permanentemente contraído, resultando em obstrução. É tipicamente diagnosticada na infância e afeta mais de 1 em 5.000 nascidos vivos, nos Estados Unidos. A base para essa doença é uma falha do sistema nervoso entérico em se desenvolver normalmente, durante a vida fetal. Durante a organogênese, as células destinadas a se tornarem os neurônios entéricos migram da crista neural e populam o intestino sequencialmente, da boca até o ânus. Em alguns indivíduos, essa migração termina prematuramente devido a uma anormalidade nos mecanismos que deveriam direcionar esse processo. Mutações no fator neurotrófico derivado da glia e a endotelina III, assim como em seus receptores, foram descritos em indivíduos com esta doença e o segmento afetado perde completamente os plexos do sistema nervoso entérico e os gânglios associados. Deficiência relativa das células intestinais de Cajal é também observada no segmento afetado e o controle da motilidade é acentuadamente prejudicado. Na maioria dos indivíduos, os sintomas podem ser completamente aliviados por excisão cirúrgica do segmento afetado.

NA CLÍNICA

A síndrome do intestino irritável é o nome dado ao conjunto heterogêneo de distúrbios, nos quais os doentes apresentam diarreia, constipação, padrões alternados de ambos, frequentemente acompanhados por dor e distensão. A causa (ou causas) precisa desses distúrbios ainda não foi completamente entendida, mas pode envolver, em parte, a condição de **hipersensibilidade visceral**, na qual o indivíduo percebe sinais normais, originados do intestino (tais como em resposta à distensão), como dolorosos. Essa hipersensibilidade pode ser a nível do sistema nervoso entérico ou central (ou ambos) e pode ser desencadeada por vários fatores, tais como infecção prévia, abuso na infância ou distúrbios psiquiátricos. A maioria dos tratamentos se concentra na redução dos sintomas, mas existe a promessa de terapias mais efetivas, ao passo que mais aprendemos sobre as causas dessa condição. O tratamento dos pacientes com distúrbio do intestino irritável que, frequentemente, é refratário à terapia, forma a maior parte da prática de vários gastroenterologistas, em suas comunidades.

gundos e podem se propagar por curtas distâncias. Entretanto, a propagação pode se deslocar na direção oral assim como na direção oposta, particularmente, nos segmentos mais proximais do cólon. Imagina-se que esses dois padrões de motilidade se originem em sua maior parte em resposta às condições locais, tais como distensão. Note que o ritmo elétrico basal que governa a intensidade e origina os sítios das contrações do músculo liso, no intestino delgado, não atravessa a válvula ileocecal, para continuar em direção ao cólon.

Por sua vez, provavelmente como resultado de influências locais e de arco reflexos longos, cerca de 10 vezes por dia, em indivíduos normais, o cólon entra em padrão de motilidade, com grande intensidade que se desloca ao longo da extensão do intestino grosso, do ceco até o reto. Tais contrações, que são referidas como **"contrações propagadas de alta amplitude"**, só progridem em direção única e servem para limpar o cólon do seu conteúdo. Entretanto, apesar de tal padrão de motilidade poder ser claramente associado à defecação, não resulta, necessariamente, em defecação, por razões discutidas.

Também é importante notar que existe considerável variabilidade entre os indivíduos com respeito à velocidade com a qual o conteúdo colônico é transportado do ceco para o reto. Embora o tempo de trânsito no intestino delgado seja relativamente constante, em adultos saudáveis, o conteúdo pode ser retido no intestino grosso de horas até dias, sem significar disfunção. Isso também é responsável por variações significativas entre indivíduos nos seus padrões normais de defecação, e sugere estudo cuidadoso do histórico do paciente, antes de diagnosticar disfunções intestinais.

Mecanismos de Transporte no Cólon

As células superficiais são renovadas das células-tronco localizadas na base das criptas; as células-tronco

NA CLÍNICA

A rápida renovação do epitélio colônico, assim como a exposição frequente/prolongada a toxinas sintetizadas por bactérias ou do meio ambiente, ou a ambas, torna o intestino grosso especialmente vulnerável à malignidade. O câncer de cólon é o segundo em prevalência, perdendo somente para o câncer do pulmão, em homens, nos Estados Unidos, e o terceiro, atrás do câncer do pulmão e da mama, em mulheres. Com a redução da incidência do fumo, o câncer de cólon pode assumir significância maior. O câncer de cólon surge quando os controles genéticos normais da intensidade da proliferação epitelial são alterados; inicialmente isso leva ao crescimento de pólipos e, por fim, se não removido, a um tumor invasivo que pode formar metástases, em outras partes do corpo. O câncer de cólon pode ser subdividido de acordo com a natureza básica do defeito molecular, que pode incluir expressão exagerada de fatores estimuladores do crescimento ou mutação, que impede as células de responderem aos fatores que poderiam, normalmente, ser supressores do crescimento. Entretanto, a mortalidade do câncer de cólon pode ser reduzida muito substancialmente pela detecção precoce e remoção dos pólipos com potencial de malignidade. Isso tem direcionado as linhas atuais para o levantamento de indivíduos de meia-idade assintomáticos, com anormalidades colônicas, via colonoscopia (onde tubos flexíveis de fibra óptica são inseridos no cólon para inspecionar seu interior), levantamento da presença do chamado sangue oculto nas fezes, derivado de sangramento de pólipo ou de tumor, ou técnicas de imagem não invasivas, tais como tomografia computadorizada.

dão origem a células que migram e que, gradualmente, adquirem propriedades diferenciadas enquanto se movem para a superfície. O epitélio colônico é reciclado rapidamente, mesmo em indivíduos sadios, limitando assim o acúmulo de defeitos genéticos que poderiam, de outra maneira, ter sido causados pela exposição às toxinas no lúmen. Entretanto, essa rápida reciclagem também aumenta o risco de malignidade. O papel principal do epitélio colônico é absorver ou secretar, eletrólitos e água, em vez de nutrientes. A secreção, confinada às criptas mantém a esterilidade das mesmas, que poderiam, de outra maneira, ficar estagnadas. Todavia, o epitélio colônico absorve ácidos graxos de cadeias curtas, recuperados de carboidratos não absorvidos pelas bactérias colônicas. Na verdade, um ácido graxo de cadeia curta, o butirato, é uma fonte de energia fundamental para os colonócitos. Redução dos níveis de butirato, no lúmen (como resultado de mudanças na flora colônica causada pela administração de antibióticos de amplo espectro), pode induzir disfunções epiteliais.

O cólon recebe 2 L de fluido a cada dia e absorve 1,8 L, liberando assim 200 mL de fluido, para ser perdido nas fezes. O cólon tem capacidade considerável de reserva para a absorção de fluido e pode absorver mais de três

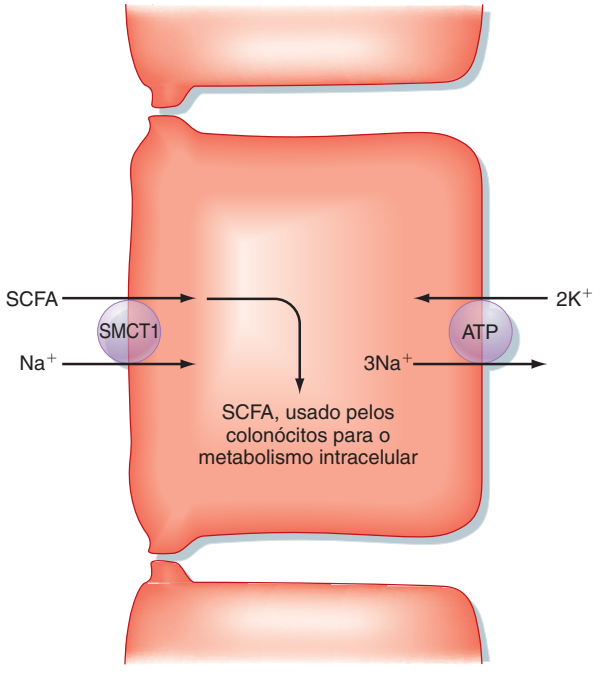
vezes sua carga normal de fluido, sem perda de fluido em excesso nas fezes. Portanto, qualquer doença que resulte em estimulação da secreção ativa de fluido, no intestino delgado, só causará diarreia quando a capacidade de reserva de 4 a 6 L for excedida.

A absorção e a secreção de água pelo cólon são processos passivos direcionados pela absorção, ou secreção, de eletrólitos e de outros solutos. Quantitativamente, a absorção de fluido pelo cólon é impulsionada por três processos de transporte. O primeiro é a absorção eletroneutra de NaCl, mediada pelo mesmo mecanismo que impulsiona a absorção de NaCl no intestino (Fig. 29-17). A absorção de NaCl é estimulada por diversos fatores de crescimento, tais como o fator de crescimento epidérmico, e é inibida por hormônios e neurotransmissores, que aumentam os níveis de AMPc nas células epiteliais da superfície colônica.

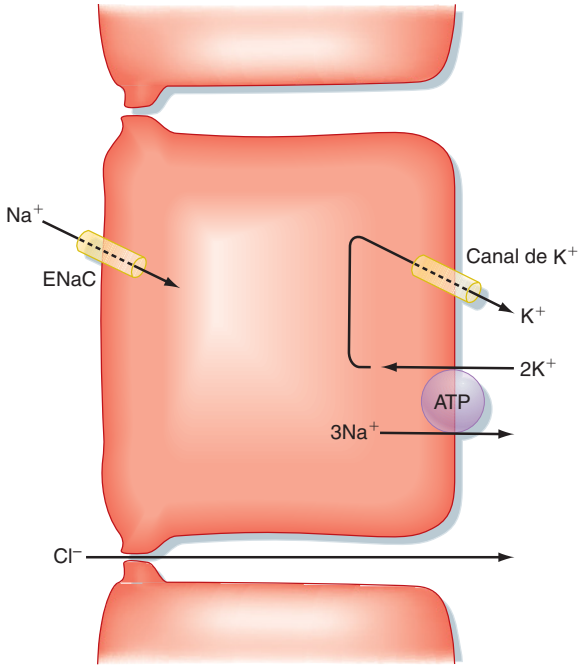
O segundo processo de transporte que impulsiona a absorção de fluido no cólon é a absorção de **ácidos graxos de cadeia curta,** incluindo o acetato, o propionato e o butirato. Essas moléculas são absorvidas do lúmen por células epiteliais da superfície (e, talvez, da cripta) de modo Na^+-dependente, por família de simportes relacionados ao simporte Na^+-glicose, no intestino delgado, conhecido como **transportadores sódio-monocarboxilatos** (SMCTs). A captação de ácidos graxos de cadeia curta pelos SMCTs, localizados na membrana plasmática apical, é impulsionada pela baixa $[Na^+]$ intracelular mantida pela Na^+,K^+-ATPase basolateral (Fig. 30-4). Esses ácidos graxos de cadeia curta são usados para energia pelos colonócitos. Além disso, o butirato regula a expressão de genes específicos nas células epiteliais colônicas, e pode suprimir o desenvolvimento de fenótipos malignos. A expressão do **SMCT1** (também identificado como SLC5A8) é reduzida em alguns cânceres de cólon, levando assim à redução da captação de butirato, o que pode contribuir para a transformação maligna.

O terceiro processo absortivo de grande significado no cólon é a absorção de Na^+ (Fig. 30-5). Esse processo de transporte é predominantemente localizado na parte distal do cólon e é impulsionado pelo canal de Na^+ ENaC, que também está envolvido na reabsorção de Na^+, nos rins. Quando o canal é aberto em resposta à ativação por neurotransmissores ou hormônios, ou por ambos, o Na^+ flui para o citosol do colonócito e é transportado através da membrana basolateral pela Na^+,K^+-ATPase. Água e íons Cl^- passam passivamente via junções fechadas intercelulares, para manter a neutralidade elétrica. Esse modo de absorção de Na^+ é a última linha de defesa para impedir a perda excessiva de água nas fezes, devido à sua localização estratégica na porção distal do cólon. Pacientes com inflamação intestinal frequentemente mostram diminuição acentuada na expressão do ENaC, o que talvez explique os sintomas diarreicos. Sabemos também que a expressão do ENaC pode ser, de forma aguda, regulada em resposta ao balanço de Na^+ em todo corpo. Assim, nas situações de redução de entrada de Na^+, o hormônio aldosterona aumenta a expressão do ENaC no cólon e nos rins, promovendo a retenção do Na^+.

A hidratação adequada do conteúdo colônico é determinada pelo balanço entre a absorção e a secreção de água. A secreção de fluido no cólon é impulsionada pela secreção de Cl^- pelo mesmo mecanismo que promove a secreção de fluido, no intestino delgado, e está sujeita à mesma regulação (Fig. 29-18). Alguns casos de constipação podem refletir anormalidades do transporte epitelial e a constipação que resulta de lenta motilidade anormal podem ser tratados por agentes que estimulem a secreção de Cl^-. Inversamente, a secreção excessiva de Cl^- pode ser mecanismo que leva à diarreia.



● **Figura 30-4.** Mecanismo de captação de ácido graxo de cadeia curta (SCFA) pelos colonócitos.



● **Figura 30-5.** Absorção eletrogênica de Na^+ no cólon.

NA CLÍNICA

A diarreia é a doença de maior causa de mortalidade infantil no mundo e é em geral o resultado do acesso inadequado à comida e à água devidamente limpos. Mesmo em países em desenvolvimento, as doenças diarreicas causam padecimento substancial e ocasional, mortes noticiadas e acarretam sobrecarga econômica substancial, por causa de sua prevalência. A diarreia infecciosa é causada por inúmeros organismos (tais como cólera ou cepas patogênicas de *Escherichia coli*), com diversas capacidades de produção de toxinas causadoras de aumento excessivo da secreção ativa de Cl^- pelas células epiteliais do intestino delgado e grosso. A diarreia também pode ocorrer quando nutrientes não são apropriadamente digeridos e absorvidos no intestino delgado (p. ex., intolerância à lactose) ou é resultado de inflamação colônica. Na maioria das doenças diarreicas, a absorção do NaCl e do Na^+ colônicos é regulada para baixo ao mesmo tempo, em que a secreção de Cl^- pode ser estimulada, causando o agravamento da perda de fluido. Por sua vez, os processos absortivos do Na^+ ligados aos nutrientes se mantêm intactos. Isso fornece a base racional para a efetividade das chamadas soluções de re-hidratação oral, misturas pré-empacotadas de sal e glicose. A absorção de Na^+ e glicose dessas soluções, mediada pelo SGLT1 (Capítulo 29) impulsiona a água de volta para o corpo, para balancear as forças osmóticas. Essas soluções salvam vidas em áreas onde a diarreia é prevalente e a capacidade de re-hidratar pacientes, com soluções intravenosas estéreis, é limitada ou ausente.

NO NÍVEL CELULAR

A toxina conhecida como toxina estável ao calor de *E. coli*, ou STa, é o principal agente causador de diarreia em viajantes, que pode ser contraída pelo consumo de comida ou água infectada. Essa toxina se liga a um receptor na superfície apical das células epiteliais intestinais, conhecido como guanilil ciclase C (GC-C). De fato, essa enzima gera grandes quantidades de GMPc que desencadeia o aumento da secreção de Cl^-, via ativação do regulador da condutância transmembrana do canal de Cl^- da fibrose cística (CFTR). Entretanto, surge a questão porque humanos expressam o receptor para essa toxina em sítio que pode ser acessível às bactérias luminais e seus produtos. Na verdade, isso levou à hipótese que existe um ligante nativo para GC-C que poderia ter papel fisiológico. Essa hipótese levou a purificação e identificação da guanilina, hormônio sintetizado no intestino. Junto com uma molécula relacionada, a uroguanilina, secretada pelos rins, a guanilina é um regulador importante da homeostasia de sal e da água no corpo. A STa tem estrutura similar à guanilina, mas tem modificações que permitem que persista no lúmen intestinal por períodos prolongados. Esse é um exemplo de mimetismo molecular em que um produto bacteriano assume o controle de um receptor e de sinal associado, para seus próprios propósitos (presumivelmente, para propagar a bactéria produtora de toxina para hospedeiros adicionais).

Microflora Colônica

As sobras da refeição que entram no cólon interagem com grande variedade de bactérias. Esse **ecossistema bacteriano entérico** é estabelecido logo após o nascimento e permanece notavelmente estável, a não ser que perturbado por antibióticos ou introdução de patógeno agressivo. O ecossistema bacteriano entérico contribui para a fisiologia gastrointestinal por um número surpreendente de modos. Assim, o intestino grosso (e, em menor extensão, a porção distal do intestino delgado) é um órgão extraordinário, que mantém relação simbiótica com o ecossistema bacteriano, enquanto outros compartimentos do corpo são, em sua maior parte, estéreis.

A microflora colônica não é essencial à vida, porque animais que crescem em condições livres de germes aparentemente se desenvolvem de modo normal e são capazes de se reproduzir. Entretanto, nesses animais o sistema imunológico da mucosa é imaturo e as células epiteliais intestinais se diferenciam mais lentamente. Entretanto, a flora colônica tem benefícios para o hospedeiro, porque as bactérias constituintes são capazes de realizar reações metabólicas que não ocorrem em células de mamíferos. As enzimas bacterianas agem nos dois substratos, endógeno e exógeno. Elas formam ácidos biliares secundários e desconjugam qualquer ácido biliar que tenha escapado da absorção no íleo terminal, permitindo que possam ser reabsorvidos. Elas convertem bilirrubina em urobilinogênio (Capítulo 31) e recuperam nutrientes resistentes às hidrolases pancreáticas e da borda em escova, tais como as fibras da dieta. Resumo das contribuições metabólicas da microflora colônica é apresentado na Tabela 30-1. O metabolismo bacteriano também pode ser explorado, com propósitos farmacológicos. Um fármaco direcionado para o cólon, por exemplo, pode ser conjugado de tal forma que só se torne biodisponível após passar pela ação das enzimas bacterianas. As enzimas bacterianas também podem destoxicar alguns carcinógenos na dieta, mas também podem gerar compostos tóxicos ou carcinogênicos de substratos da dieta.

Os microorganismos comensais também têm papel fundamental na limitação do crescimento ou da invasão (ou ambos) de microorganismos patológicos. Eles cumprem esse papel antimicrobiano via diferentes mecanismos — sintetizando e secretando compostos, que inibem o crescimento de organismos competidores, ou que sejam microbicidas, funcionando como barreira física para impedir a ligação de patógenos e sua entrada subsequente nas células epiteliais colônicas e desencadeando padrões de expressão gênica no epitélio, que se contrapõem aos efeitos adversos dos patógenos, na função epitelial. Esses mecanismos são a base para se entender porque pacientes que receberam antibióticos de amplo espectro, alterando temporariamente a microflora colônica, são suscetíveis ao crescimento

Tabela 30-1. Efeitos Metabólicos das Bactérias Entéricas

Substrato	Enzimas	Produtos	Disposição
Substratos Endógenos			
Ureia	Urease	Amônia	Absorção ou excreção passiva como amônio
Bilirrubina	Redutases	Urobilinogênio Estercobilinas	Reabsorção passiva Excretado
Ácidos biliares primários	De-hidroxilases	Ácidos biliares secundários	Reabsorção passiva
Ácidos biliares conjugados (primários ou secundários)	Deconjugases	Ácidos biliares não conjugados	Reabsorção passiva
Substratos Exógenos			
Fibra	Glicosidases	Ácidos graxos de cadeia curta Hidrogênio, CO_2 e metano	Excretada na respiração e na flatulência Reabsorção ativa
Aminoácidos	Decarboxilases e deaminases	Amônia e bicarbonato	Reabsorvidos ou excretados (amônia) como amônio
Cisteína, metionina	Sulfatases	Sulfeto de hidrogênio	Excretados na flatulência

Adaptado de Barrett KE: Gastrointestinal Physiology. New York, McGraw-Hill, 2006.

excessivo de organismos patogênicos, associados a infecções intestinais e sistêmicas. Eles também podem lançar luz na eficácia dos **probióticos,** bactérias comensais selecionadas por resistência ao suco gástrico e à proteólise, e que são intencionalmente ingeridas para impedir ou tratar diversos distúrbios digestivos.

A microflora colônica também é notável por sua contribuição para a formação do **gás intestinal.** Embora grandes volumes de ar possam ser ingeridos com as refeições, a maior parte desse gás retorna para cima, pelo estômago, formando as eructações. Entretanto, durante a fermentação dos componentes não absorvidos da dieta, a microflora produz grandes volumes de nitrogênio, hidrogênio e dióxido de carbono. Aproximadamente, 1 L desses gases sem odor é excretado diariamente pelo ânus, em todos os indivíduos, mesmo nos que não se queixam de flatulência. Alguns indivíduos podem produzir concentrações consideráveis de metano. Traços de compostos odoríferos também estão presentes, tais como sulfeto de hidrogênio, indol e escatol.

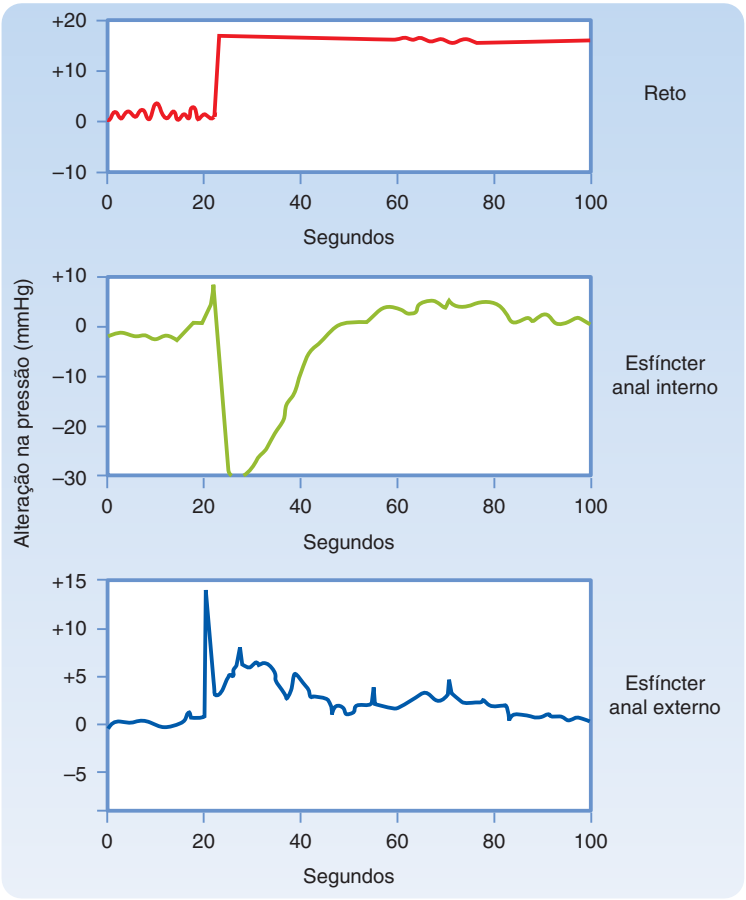
Defecação

O estágio final na jornada da refeição, após sua ingestão, é a expulsão do corpo dos resíduos não digeridos, pelo processo conhecido como **defecação.** As fezes também contêm os restos de bactérias mortas; células epiteliais mortas e agonizantes, que descamaram da superfície do intestino; metabólitos biliares, específicos para excreção, tais como conjugados de xenobióticos (Capítulo 31) e pequena quantidade de água. Na saúde, a evacuação contém pouco ou nenhum nutriente utilizável. A presença de tais nutrientes, na evacuação, particularmente lipídios (conhecida como **esteatorreia**), significa má digestão, má absorção, ou ambas. A gordura na evacuação é um marcador sensível de disfunção do intestino delgado, porque é pouco utilizado pela microflora colônica, mas a perda de carboidratos e proteínas na evacuação também pode ser vista se a condição subjacente se agravar.

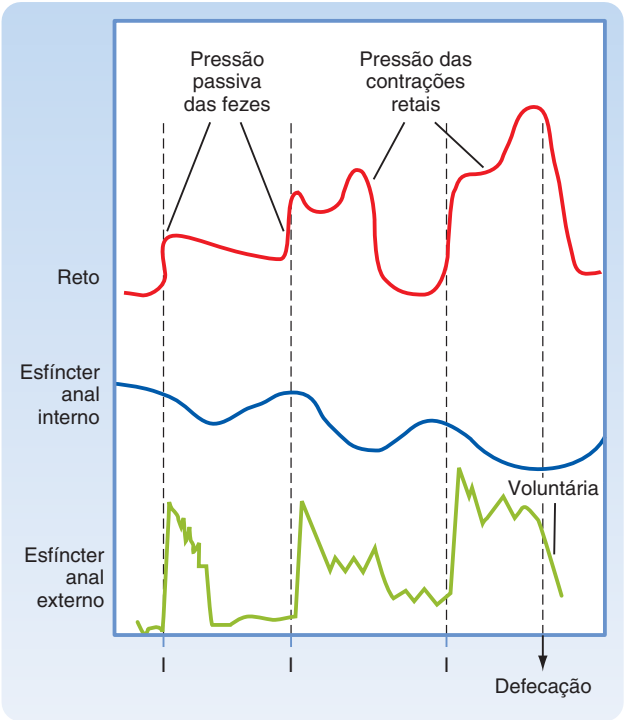
O processo de defecação requer a ação coordenada das camadas musculares lisa e estriada no reto e do ânus, bem como das estruturas adjacentes, tais como os músculos do soalho pélvico. Durante o movimento de massa das fezes produzido pela propagação das contrações de grande amplitude, o reto se enche com material fecal. A expulsão desse material do corpo é controlada pelos esfíncteres anais interno e externo, que contribuem com quase 70% a 80% e 20% a 30% do tônus anal em repouso, respectivamente. O enchimento do reto causa relaxamento do esfíncter anal interno via liberação do polipeptídeo intestinal vasoativo e geração de óxido nítrico. O relaxamento do esfíncter interno permite que o **mecanismo de amostragem anal,** que pode distinguir se o conteúdo retal é sólido, líquido ou gasoso. Após o treinamento higiênico, terminações nervosas sensoriais na mucosa anal gera reflexos que iniciam a atividade apropriada do esfíncter externo para reter o conteúdo retal ou permitir a sua expulsão voluntária (p. ex., da flatulência). Se a defecação não é conveniente, o esfíncter externo contrai para prevenir a saída das fezes. Assim, com o tempo, o reto se acomoda a seu novo volume, o esfíncter anal interno novamente se contrai e o esfíncter anal externo relaxa (Fig. 30-6).

Quando a defecação é desejada, por sua vez, a adoção de postura sentada ou agachada altera a orientação relativa do intestino e das estruturas musculares vizinhas, alinhando as vias para a saída de qualquer um dos dois, fezes sólida ou líquida. O relaxamento dos músculos puborretais também aumenta o ângulo retoanal. Depois do relaxamento voluntário do esfíncter anal externo, as contrações retais movem o material fecal para fora do corpo, algumas vezes seguidas por movimento de massa das fezes, dos segmentos mais proximais do cólon (Fig. 30-7). A evacuação é acompanhada por contração simultânea dos músculos que aumentam a pressão abdominal, tais como o diafragma. A expulsão voluntária da flatulência, por sua vez, envolve sequência similar de eventos, exceto que não existe relaxamento do músculo puborretal. Isso permite que a flatulência possa passar apertada pelo ângulo agudo retoanal, enquanto o material fecal fica retido.

A atividade cooperativa do esfíncter anal externo, do músculo puborretal e das terminações nervosas sensoriais, no canal anal, é necessária para retardar a defecação, até que seja apropriada, mesmo que o reto esteja fortemente distendido com fezes ou a pressão intra-abdominal aumente rapidamente. Isso explica porque a incontinência pode ocorrer em indivíduos nos quais a integridade de estruturas foi comprometida, como por trauma, lesão cirúrgica ou obstétrica, prolapso do



● **Figura 30-6.** Resposta dos esfíncters anais interno e externo à distensão prolongada do reto. Note que as respostas dos esfíncters são transitórias por causa da acomodação. (Redesenhado de Shuster MM et al: Bull Johns Hopkins Hosp 116:79, 1965.)



● **Figura 30-7.** Motilidade do reto e dos esfíncters em resposta ao enchimento retal e durante a defecação. Note que o enchimento do reto causa queda inicial no tônus do esfíncter interno que é contrabalançada por contração do esfíncter externo. O esfíncter interno, então, se acomoda ao novo volume retal, permitindo que o esfíncter externo relaxe. Finalmente, a defecação ocorre quando o esfíncter anal externo é relaxado voluntariamente. (Dados de Chang EB et al: Gastrointestinal, Hepatobiliary and Nutritional Physiology, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996.)

reto ou doenças neuropáticas, como o diabetes. A intervenção cirúrgica pode ser necessária para corrigir as anormalidades musculares, em pacientes com incontinência fecal, embora muitos possam ser ajudados a aumentar o tônus de seu esfíncter anal externo, pelo uso de exercícios de *biofeedback*.

CONCEITOS-CHAVE

1. O segmento final do intestino pelo qual a refeição passa é o intestino grosso, composto pelo ceco, cólon, reto e ânus. A função primária do intestino grosso é recuperar a água utilizada durante o processo de digestão e de absorção e armazenamento dos resíduos da refeição até que a defecação seja socialmente conveniente.
2. A motilidade colônica serve, primeiramente, para misturar e retardar a passagem do conteúdo luminal, de outro modo, nos intervalos entre os períodos das contrações de grande amplitude, que transferem o material fecal para o reto.
3. O cólon é muito ativo no transporte de água e eletrólitos, assim como produtos recuperados de componentes da refeição não digeridos pelas bactérias colônicas.
4. O cólon mantém relacionamento por toda a vida e mutuamente benéfico com diversos ecossistemas que metabolizam substâncias endógenas, nutrientes e fármacos, e protegem o hospedeiro de infecções por patógenos.
5. A defecação envolve o relaxamento voluntário e involuntário de estruturas musculares, ao redor do ânus, e as vias de reflexos que controlam essas estruturas.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 31

Transporte Hepático e Funções Metabólicas do Fígado

VISÃO GERAL DO FÍGADO E DE SUAS FUNÇÕES

O fígado é órgão grande, multilobado, localizado na cavidade abdominal, cujo funcionamento está estreitamente relacionado ao funcionamento do sistema gastrointestinal. O fígado é o primeiro local de processamento da maior parte dos nutrientes absorvidos, também secreta ácidos biliares que, como visto no Capítulo 29, desempenha papel decisivo na absorção dos lipídios da ingestão alimentar. Além disso, o fígado é uma usina de energia metabólica, fundamental para a retirada de vários produtos metabólicos residuais e xenobióticos do corpo, por meio da conversão dessas substâncias em formas que podem ser excretadas. O fígado armazena e produz inúmeras substâncias necessárias ao corpo, como glicose, aminoácidos e proteínas do plasma. De modo geral, as funções-chave do fígado podem ser divididas por três áreas: (1) as contribuições para o metabolismo de todo corpo, (2) a destoxificação e (3) a excreção de produtos residuais ligados às proteínas e de produtos residuais lipossolúveis. Neste capítulo, examinaremos as características moleculares e estruturais do fígado e do sistema biliar que servem às funções hepáticas, bem como a regulação dessas funções. Mas, embora o fígado contribua de maneira decisiva para a manutenção do estado bioquímico de todo o organismo, a análise completa de todas as reações que estão na base desse processo está além do escopo do presente texto. Limitaremos nossa discussão, principalmente, às funções hepáticas que se relacionam com a fisiologia gastrointestinal.

Funções Metabólicas do Fígado

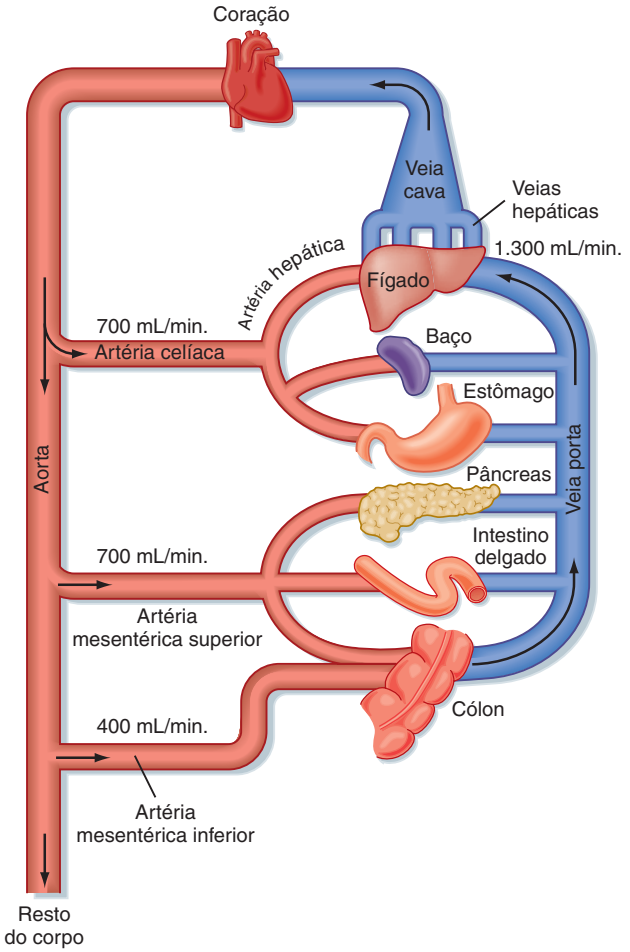
Os **hepatócitos** contribuem para o metabolismo dos principais nutrientes: carboidratos, lipídios e proteínas. Assim, o fígado desempenha papel importante no metabolismo da glicose ao se encarregar da **gliconeogênese**, a conversão de outros açúcares em glicose. O fígado também armazena glicose na forma de glicogênio, nos momentos em que ela está em excesso (como no período pós-prandial), e libera a glicose armazenada para a corrente sanguínea, quando ela é necessária. Esse processo hepático é conhecido como **"função tampão da glicose"**. Quando o funcionamento do fígado está comprometido, as concentrações de glicose no sangue podem subir excessivamente após a ingestão de carboidratos. De modo inverso, entre as refeições, pode ocorrer hipoglicemia, em razão da incapacidade do fígado de participar do metabolismo dos carboidratos e da interconversão de um açúcar em outro.

Os hepatócitos também participam do metabolismo dos lipídios. Essas células são fonte, particularmente, rica em enzimas metabólicas engajadas no processo de **oxidação dos ácidos graxos**, que fornece energia para outras funções do corpo. Os hepatócitos também convertem produtos do metabolismo dos carboidratos em lipídios, que podem ser armazenados no tecido adiposo e sintetizam grandes quantidades de lipoproteínas, colesterol e fosfolipídios. Esses dois últimos são importantes para a biogênese das membranas celulares. Além disso, os hepatócitos convertem parte considerável do colesterol sintetizado em ácidos biliares, substâncias que serão estudadas mais adiante, neste capítulo.

O fígado também desempenha papel vital no metabolismo das proteínas. Ele sintetiza todos os chamados **aminoácidos não essenciais** (Capítulo 29), cuja presença não é necessária nos alimentos consumidos, além de participar da interconversão e da desaminação dos aminoácidos, processos cujos produtos podem entrar nas vias biossintéticas, relacionadas à síntese de carboidratos. Com exceção das imunoglobulinas, o fígado sintetiza quase todas as proteínas presentes no plasma, sobretudo a **albumina,** que determina a pressão oncótica do plasma, bem como a maioria dos **fatores de coagulação.** Os pacientes com doenças hepáticas podem manifestar edema periférico, secundário à hipoalbuminemia e também são suscetíveis a sangramentos. Por fim, o fígado é o local crucial para a remoção do organismo da amônia, formada no catabolismo proteico. Para ser eliminada, a amônia precisa ser convertida em ureia, que pode, então, ser excretada pelos rins. Os detalhes desse processo serão discutidos adiante.

Fígado e Destoxificação

O fígado atua como porteiro, ao limitar a entrada de substâncias tóxicas, na corrente sanguínea, e como lixeiro, ao remover os produtos metabólicos potencialmente tóxicos, produzidos em outras partes do corpo e convertê-los em formas químicas que podem ser excretadas. O fígado executa essas funções, em parte, devido a seu suprimento sanguíneo atípico. Ao contrário dos demais órgãos, a maior parte do sangue que chega ao fígado é venoso e provém do intestino trazido pela **veia porta** (Fig. 31-1). Como tal, o fígado está em local estratégico para receber não apenas os nutrientes absorvidos, mas também as moléculas absorvidas que são potencialmente nocivas, como as fármacos e as toxinas bacterianas. Dependendo da eficiência com que essas moléculas são removidas pelos hepatócitos e submetidas ao chamado **metabolismo da primeira passagem**, somente algumas dessas moléculas atingem a circulação sistêmica ou, até mesmo, nenhuma molécula chega



● **Figura 31-1.** Circulação típica do sangue pela circulação esplâncnica de um humano adulto em jejum.

ao sangue. Essa é a principal razão pela qual nem todos os agentes farmacêuticos são capazes de atingir concentrações sanguíneas terapêuticas, quando administrados por via oral.

O fígado tem dois níveis de defesa para a remoção e a metabolização ou destoxificação das substâncias que chegam ao fígado pela circulação porta. O primeiro nível é físico. Ao entrar no fígado, o sangue passa por entre as células da linhagem macrofágica, conhecidas como **células de Kupffer.** São fagócitos particularmente importantes para a remoção do material particulado do sangue porta, inclusive bactérias colônicas que podem entrar na circulação, mesmo em condições normais. O segundo nível de defesa é bioquímico. Os hepatócitos são dotados de grande variedade de enzimas que metabolizam e modificam as toxinas endógenas e as exógenas, a fim de que os produtos resultantes dessas ações sejam, de modo geral, mais solúveis em água e menos suscetíveis à reabsorção intestinal. As reações metabólicas envolvidas são, a grosso modo, divididas em duas classes. As **reações de fase I** (oxidação, hidroxilação e outras reações, catalisadas pelas enzimas do complexo citocromo P-450) são seguidas pelas **reações de fase II**, que conjugam os produtos resultantes com outra molécula, como ácido glicurônico, sulfato, aminoácidos ou glutationa, a fim de promover sua excreção. Os produtos dessas reações são excretados na bile ou retornam à corrente sanguínea para serem, por fim, excretados pelos rins. Mais adiante, voltaremos a estudar os mecanismos precisos envolvidos na destoxificação de alguns produtos metabólicos residuais importantes.

Papel do Fígado na Excreção

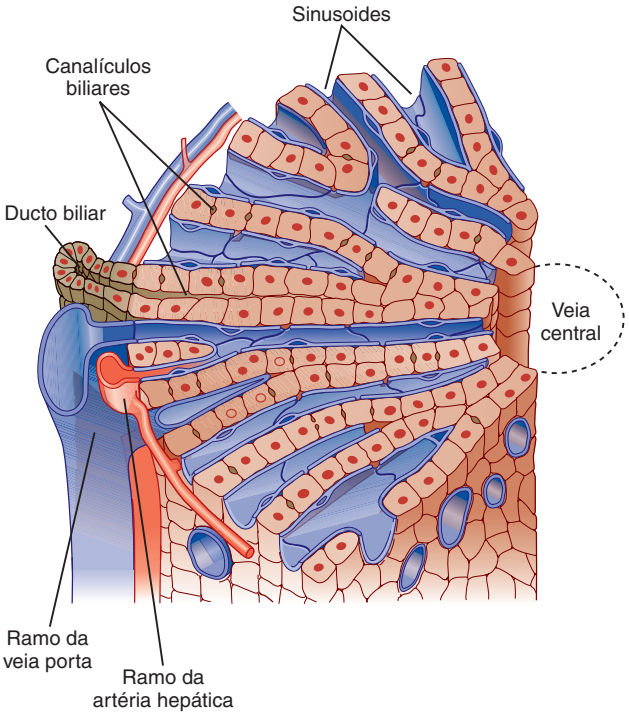
Os rins desempenham papel importante na excreção de catabólitos hidrossolúveis, conforme discutido na seção referente aos rins. Apenas os catabólitos hidrossolúveis relativamente pequenos podem ser excretados pelo processo da filtração glomerular. Os catabólitos hidrossolúveis maiores e as moléculas ligadas a proteínas plasmáticas, que incluem metabólitos e xenobióticos lipofílicos, hormônios esteroides e metais pesados, não podem ser filtrados pelos glomérulos e são potencialmente nocivos quando se acumulam no organismo. Por essa razão, é preciso que exista mecanismo que elimine essas substâncias do corpo. Esse mecanismo existe e envolve o fígado, que se encarrega de excretar tais substâncias na bile. Essas substâncias se ligam, com grande afinidade, a um conjunto de transportadores localizados na membrana basolateral dos hepatócitos e, no interior dos hepatócitos, elas são metabolizadas no compartimento microssômico e no citosol (Tabela 31-1). Por fim, as substâncias destinadas à excreção biliar atravessam a membrana canalicular dos hepatócitos com o auxílio de conjunto diferente de transportadores. As características da bile permitem a solubilização até mesmo das substâncias lipofílicas, que podem, então, ser excretadas para o intestino e, por ali, deixar o corpo nas fezes.

CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DO FÍGADO E DO SISTEMA BILIAR

Os hepatócitos que se constituem no principal tipo de célula do fígado estão dispostos em cordões anastomosados que formam placas ao redor das quais circula grande volume de sangue (Fig. 31-2). O fígado recebe fluxo elevado de sangue, que é desproporcional à sua massa,

● **Tabela 31-1. Transportadores-chave dos Hepatócitos**

Nome	Basolateral	Canalicular	Substrato/Função
NTCP	Sim	Não	Captação de ácidos biliares conjugados
OATP	Sim	Não	Captação de ácidos biliares e xenobióticos
BSEP	Não	Sim	Secreção de ácidos biliares conjugados
MDR3	Não	Sim	Secreção de fosfatidilcolina
MDR1	Não	Sim	Secreção de xenobióticos catiônicos
ABC5/ABC8	Não	Sim	Secreção de colesterol
MOATc/MRP2	Não	Sim	Secreção de ácido litocólico sulfatado e de bilirrubina conjugada



● **Figura 31-2.** Representação esquemática do lóbulo hepático. As placas de hepatócitos estão dispostas radialmente ao redor da veia central. Os ramos da veia porta e da artéria hepática estão localizados na periferia do lóbulo e formam, juntamente com o ducto biliar, a "tríade porta". O sangue proveniente da veia porta e da artéria hepática circula no interior dos sinusoides que se infiltram entre os hepatócitos, antes de drenar para a veia central. (Modificado de Bloom W, Fawcett DW: A Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia, Saunders, 1975.)

NA CLÍNICA

Se a circulação hepática, sobretudo seus sinusoides, for comprimida pela presença de tecido fibroso, o fígado perde a capacidade de acomodar o aumento do fluxo sanguíneo que ocorrem após as refeições, sem sofrer aumento concomitante na pressão. Nesses casos, por causa das fenestrações, a albumina escapa da circulação e líquido rico em albumina vaza da superfície do fígado para a cavidade abdominal. Quando a formação desse líquido sobrepuja a drenagem linfática, surge a condição conhecida como **ascite** que causa um aumento considerável na medida da cintura de muitos pacientes com doença hepática. Conforme a pressão no fígado aumenta, formam-se novos vasos sanguíneos colaterais, na tentativa de contornar a obstrução, causada pela compressão, e reduzir a hipertensão porta. Alguns desses vasos se dirigem para estruturas abdominais e, por terem paredes delgadas e fracas, rompem-se com facilidade. Um exemplo disso é a formação de colaterais de alta pressão que se dirigem para o esôfago. Esses vasos podem se transformar em varizes que sangram para a luz desse órgão. O sangramento para a luz do esôfago é de difícil controle, por isso é considerado emergência médica. Mesmo na ausência de sangramentos, a formação de vasos sanguíneos colaterais desvia o sangue de seu trajeto hepático e, assim, reduz a capacidade metabólica restante do fígado, o que eleva os níveis de toxinas, como a amônia, que podem desencadear efeitos adversos, em outras partes do corpo.

o que garante que os hepatócitos recebam grandes quantidades de O_2 e nutrientes. Durante o repouso, mais de 70% do suprimento sanguíneo que chega aos hepatócitos provém da veia porta (no período pós-prandial, esse valor sobe para 90%).

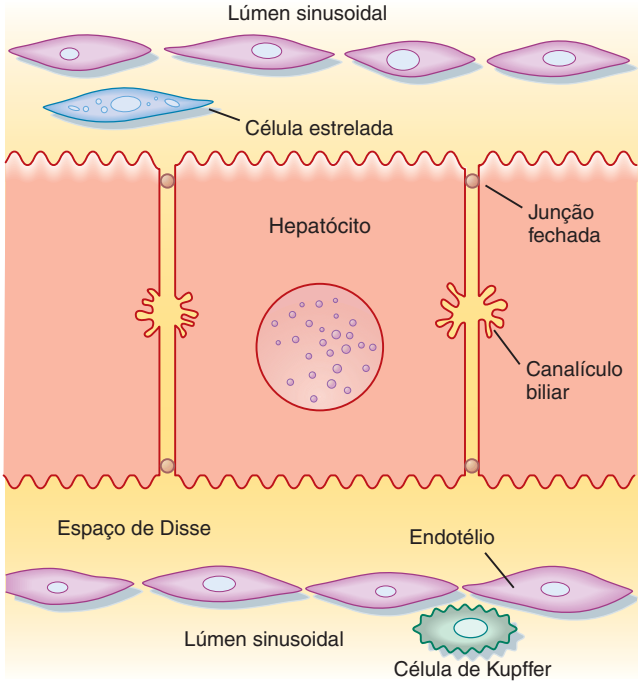
As placas de hepatócitos constituem o **parênquima hepático** e são irrigadas por um conjunto de **sinusoides,** cavidades de baixa resistência que recebem sangue de ramos da veia porta e da **artéria hepática.** Os sinusoides são diferentes dos capilares encontrados nos outros órgãos. Durante o jejum, muitos sinusoides estão colapsados, mas podem ser recrutados, de modo gradual, à medida que o fluxo de sangue porta aumenta no período que se segue à refeição, quando os nutrientes absorvidos são transportados para o fígado. Por causa da baixa resistência das cavidades sinusoidais, o fluxo sanguíneo pelo fígado pode aumentar consideravelmente, sem que ocorra elevação concomitante de sua pressão. No final, o sangue drena para os ramos centrais da **veia hepática.**

As células endoteliais que revestem a parede dos sinusoides também são incomuns (Fig. 31-3). Elas contêm aberturas especializadas, conhecidas como **fenestrações,** que são amplas o suficiente para permitir a passagem de moléculas tão grandes quanto a albumina. Além disso, as células endoteliais dos sinusoides não têm membrana basal, a qual poderia, se presente, representar barreira à difusão. Essas características permitem que substâncias ligadas à albumina atinjam os hepatócitos e sejam captadas por eles. Os sinusoides também contêm células de Kupffer. Abaixo do endotélio sinusoidal, separando esse endotélio dos hepatócitos, existe fina camada de tecido conjuntivo frouxo, denominada **espaço de Disse** que, da mesma forma, impõe pouca resistência ao movimento das moléculas, até mesmo, das grandes, como a albumina, em circunstâncias normais. O espaço de Disse também é o sítio de outro tipo importante de célula hepática, a **célula estrelada.** Essas células atuam como sítios de armazenamento de retinoides, além disso são a fonte de fatores de crescimento importantes para os hepatócitos. Em condições anormais, as células estreladas são ativadas, passando a sintetizar grandes quantidades de colágeno, o que contribui para a disfunção do fígado.

Os hepatócitos também constituem o ponto de origem do **sistema biliar.** Embora os hepatócitos sejam considerados células epiteliais, com membranas apical e basolateral, a disposição espacial desses dois domínios celulares difere da vista no epitélio colunar simples, como o que reveste o trato gastrointestinal. Mais precisamente, no fígado, a superfície apical do hepatócito ocupa apenas a pequena fração da membrana celular, e as membranas apicais das células adjacentes se opõem umas às outras, formando um canal entre elas, conhecido como **canalículo** (Fig. 31-3). O papel dos ca-

NA CLÍNICA

A infecção do fígado por certos vírus, ou a superexposição desse órgão a substâncias tóxicas, como o álcool, mata hepatócitos e ativa as células estreladas hepáticas, que passam a sintetizar quantidades excessivas de colágeno que dão ao órgão o aspecto histológico da fibrose. Quando a agressão é crônica, a fibrose passa a ser irreversível, condição conhecida como **cirrose.** As áreas cicatrizadas fibróticas expulsam a massa de hepatócitos, reduzindo desse modo a capacidade de síntese, metabolismo e excreção do fígado. As massas fibróticas comprimem os sinusoides e impedem sua expansão, quando o fluxo sanguíneo, que se dirige para o fígado, aumenta durante o período pós-prandial. Os pacientes com lesão hepática crônica podem apresentar edema como consequência da quantidade reduzida de albumina no sangue e também a condição conhecida como **ascite,** na qual ocorre acúmulo de líquido na cavidade peritoneal, secundário ao aumento da pressão porta. Por fim, o acúmulo de substâncias tóxicas na corrente sanguínea pode levar ao aparecimento de icterícia, prurido e complicações neurológicas. Quando o comprometimento das funções hepáticas ultrapassa determinado grau, o transplante de fígado passa a ser o único tratamento eficaz.



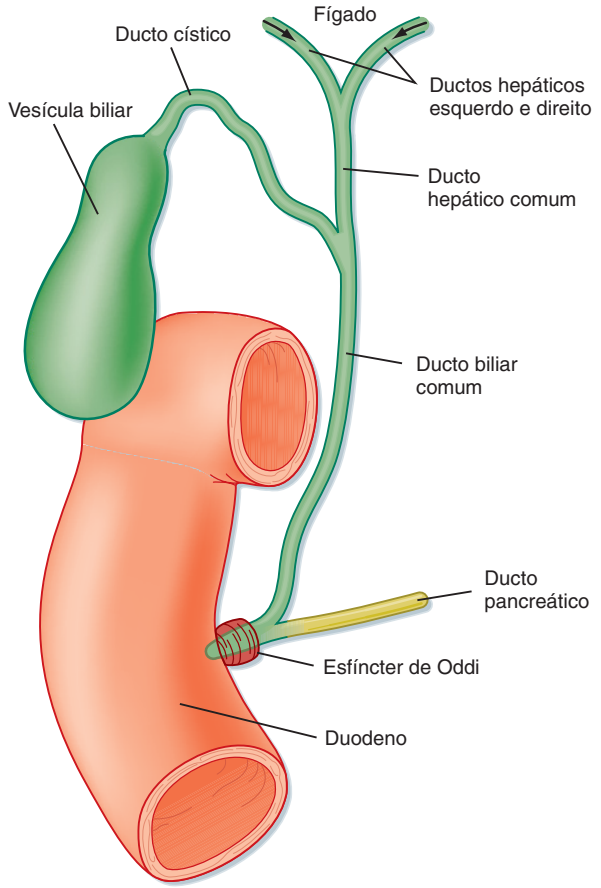
● **Figura 31-3.** Relações entre os principais tipos de células do fígado.

nalículos é o de drenar a bile, produzida no fígado, para o interior de dúctulos biliares, que são revestidos por células epiteliais colunares, do tipo clássicos, chamadas **colangiócitos.** Por fim, os dúctulos biliares drenam para grandes ductos biliares que coalescem, formando os ductos hepáticos direito e esquerdo, que permitem a saída da bile do fígado. Esses últimos ductos, por sua vez, formam o ducto hepático comum, de onde a bile pode fluir, dependendo das relações de pressão vigentes, para a vesícula biliar, passando pelo ducto cístico, ou para o intestino, descendo pelo ducto biliar comum (Fig. 31-4).

Existe outra característica da organização estrutural do fígado que se destaca por sua importância clínica. Os ramos da veia hepática, da artéria hepática e dos ductos biliares cursam, em paralelo, pela chamada **tríade hepática.** Por um lado, os hepatócitos mais próximos dessa tríade são chamados periportais, ou hepatócitos da "zona 1". Eles recebem o maior suprimento de oxigênio e de nutrientes. Por outro lado, os hepatócitos que estão mais próximos dos ramos da veia hepática são chamados pericentrais, ou hepatócitos da "zona 3". Estes últimos são mais sensíveis à isquemia, ao passo que os primeiros são mais sensíveis à lesão oxidativa. Portanto, a localização das células lesadas, na biópsia, pode fornecer pistas sobre a causa de determinada lesão hepática. Em circunstâncias normais, as células da zona 1 são mais ativas nas funções de destoxificação. Já nos casos de doença hepática, as células da zona 2 (situadas entre as zonas 1 e 3) e da zona 3 podem ser recrutadas de modo gradual, o processo comparável ao conceito de reserva anatômica, discutido quando tratamos da assimilação lipídica, no intestino delgado. De modo inverso, acredita-se que as células da zona 3 sejam mais ativas na síntese dos ácidos biliares.

FORMAÇÃO E SECREÇÃO DA BILE

A bile é um líquido excretor do que desempenha papel importante na digestão dos lipídios. A formação da bile começa nos hepatócitos, que transportam ativamente solutos para os canalículos biliares, através da membrana apical. A bile é **solução micelar** cujos principais solutos são os ácidos biliares, a fosfatidilcolina e o colesterol, na proporção aproximada 10:3:1, respectivamente. A secreção desses solutos desencadeia movimento concomitante de água e de eletrólitos, através das junções fechadas (*tight junctions*) que unem os hepatócitos adjacentes e, desse modo, a bile canalicular é formada. A maior parte do fluxo biliar é composta por ácidos biliares, secretados através da membrana apical dos hepatócitos, pela ação ATPase transportadora, conhecida como **bomba de exportação de sais biliares** (BSEP; Tabela 31-1). A composição do líquido resultante pode ser modificada mais adiante, à medida que flui pelos dúctulos biliares (resultando na bile hepática) e, ainda mais adiante, quando a bile é armazenada na vesícula biliar (bile vesicular). Por fim, a bile é transformada em solução concentrada de detergentes biológicos que auxilia na solubilização dos produtos da digestão dos lipídios, no meio aquoso do lúmen intestinal, aumentando, assim, a velocidade com a qual os lipídios são transferidos para a superfície epitelial absortiva. A bile também atua como meio em que os produtos residuais do metabolismo são eliminados do corpo.



● **Figura 31-4.** Anatomia funcional do sistema biliar.

Síntese dos Ácidos Biliares

Os ácidos biliares são produzidos pelos hepatócitos e consistem nos produtos finais do metabolismo do colesterol, que sofre a ação seletiva de um grupo de enzimas (Fig. 31-5). A etapa que dá início ao processo e que também limita a sua velocidade consiste na adição de um grupo hidroxila à posição 7 do núcleo esteroide pela ação da enzima **colesterol 7α-hidroxilase.** Em seguida, a cadeia lateral do produto dessa reação é encurtada e, pela ação da C27 desidroxilase, sofre a adição de um grupo carboxila. Forma-se assim o ácido quenodesoxicólico, um ácido biliar com duas hidroxilas. Mas há um caminho alternativo no qual o produto da reação recebe uma nova hidroxila na posição 12 e, em seguida, pela ação da C27 desidroxilase, dá origem ao ácido cólico, um ácido biliar com três hidroxilas. A síntese dos ácidos biliares pode ser supra-regulada ou infrarregulada, dependendo das necessidades do organismo (Fig. 31-6). Por exemplo, quando os níveis de ácidos biliares estão reduzidos no sangue que flui para o fígado, a síntese pode aumentar em até 10 vezes. De modo inverso, o fornecimento de ácidos biliares suprime acentuadamente a síntese dessas substâncias pelos hepatócitos. Os mecanismos que controlam essas alterações da síntese dos ácidos biliares estão associados a modificações na expressão das enzimas envolvidas, e já se sabe que os ácidos biliares são capazes de ativar diretamente fatores de transcrição específicos que medeiam tal regulação.

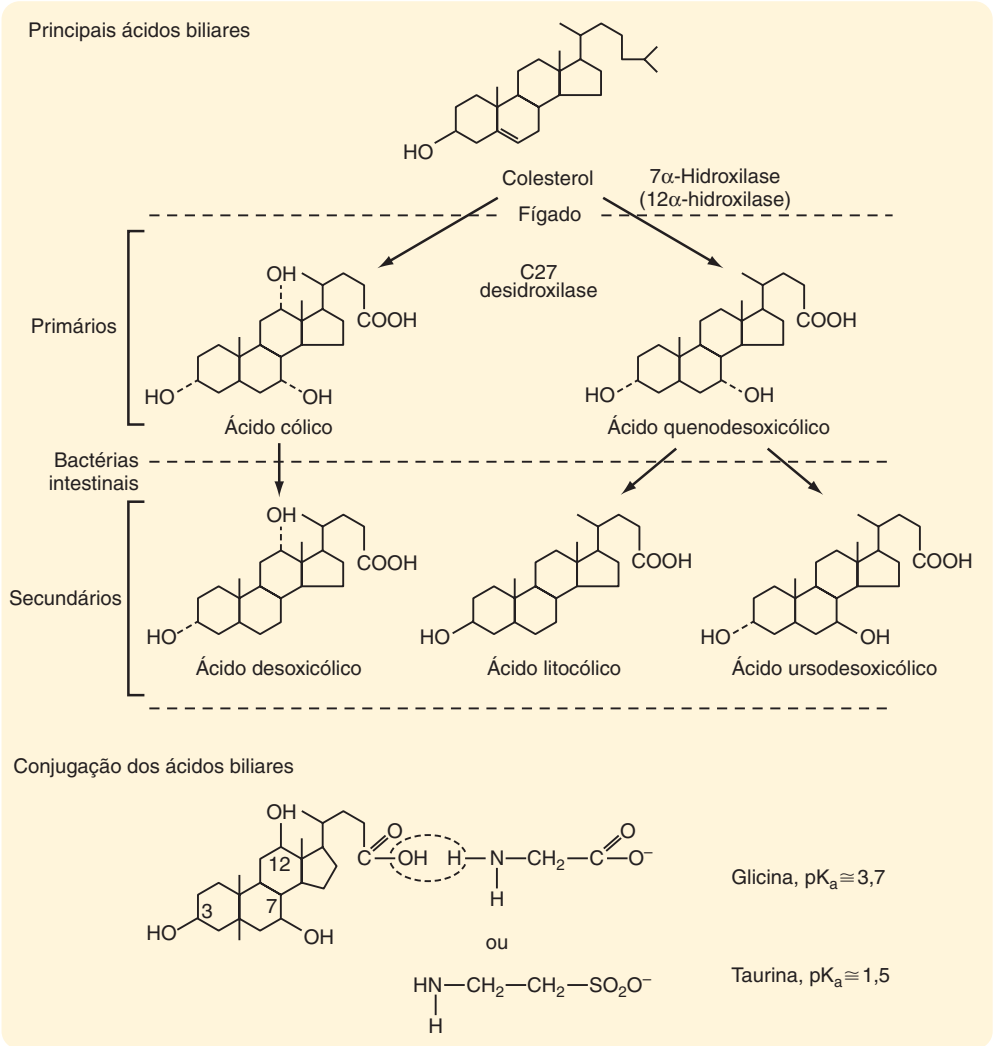
NO NÍVEL CELULAR

Embora raras, várias síndromes familiares que se manifestam na forma de colestase progressiva têm nos ensinado muito sobre a natureza molecular dos transportadores que levam os constituintes da bile para os canalículos. Por exemplo, o mapeamento dos pacientes com **colestase intra-hepática familiar progressiva de tipo II** (PFIC II) revelou mutação na BSEP, que causa falta quase total de ácidos biliares na bile. Os pacientes com esse distúrbio desenvolvem colestase, porém apresentam muito poucas evidências, se é que apresentam alguma, de lesão dos ductos biliares. A PFIC III, por sua vez, é doença muito mais agressiva na qual a colestase é acompanhada por aumento precoce do nível da γ-glutamil transpeptidase circulante. O culpado, em nível molecular, é a mutação que suprime a expressão do transportador MDR3. Na ausência desse transportador, a fosfatidilcolina não consegue mais entrar na bile, fato que ilustra a importância desse lipídio na proteção dos colangiócitos contra os efeitos danosos dos ácidos biliares, uma vez que não é possível formar micelas mistas na sua falta.

Os ácidos quenodesoxicólico e cólico são denominados **ácidos biliares primários,** por ser sintetizados pelos hepatócitos (Fig. 31-5). Contudo, esses dois ácidos podem passar pela ação de enzimas bacterianas presentes na luz do cólon, transformando-se nos ácidos ursodesoxicólico e desoxicólico, respectivamente. O ácido quenodesoxicólico também é convertido pelas enzimas bacterianas em ácido litocólico, substância relativamente citotóxica. Juntos, esses três produtos do metabolismo das bactérias são chamados **ácidos biliares secundários.** Ocorre outra modificação bioquímica importante, pela qual ácidos biliares primários e secundários passam no interior dos hepatócitos (Fig. 31-5). Essas moléculas são conjugadas com a glicina ou a taurina, fato que reduz, de modo significativo, seu pKa. Como consequência, os ácidos biliares conjugados são quase totalmente ionizados no pH vigente no lúmen do intestino delgado e, dessa forma, não conseguem atravessar de forma passiva as membranas celulares. Eles permanecem no lúmen do intestino até que sejam absorvidos, ativamente, no íleo terminal, por ação do **transportador apical de sais biliares dependente de sódio (ASBT).** Os ácidos biliares conjugados que escapam dessa etapa de captação são desconjugados por enzimas bacterianas do cólon, e as formas não conjugadas resultantes são reabsorvidas, passivamente, através do epitélio colônico, porque elas não têm mais carga.

Aspectos Hepáticos da Circulação Êntero-hepática dos Ácidos Biliares

Os ácidos biliares auxiliam a digestão e a absorção dos lipídios ao atuar como detergentes, e não como enzimas. Por essa razão, é necessária uma quantidade significativa dessas moléculas para solubilizar todos os lipídios da ingestão alimentar. Pela **circulação êntero-hepática,** os ácidos biliares conjugados que foram reabsorvidos ativamente passam no sangue porta de volta para os



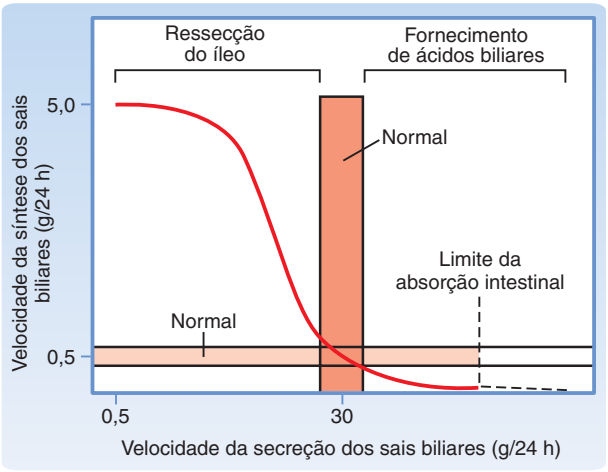
● Figura 31-5. A estrutura e os sítios de produção dos principais ácidos biliares primários e secundários da bile. Na parte inferior da figura, a conjugação do ácido cólico com a glicina ou a taurina.

hepatócitos, onde são captados, de modo eficiente, pelos transportadores basolaterais que podem ser dependentes ou independentes de Na^+ (Tabela 31-1). De modo similar, os ácidos biliares que são desconjugados no cólon também retornam para os hepatócitos, onde são reconjugados e, posteriormente, secretados na bile. Dessa forma, adquirimos reserva de ácidos biliares primários e secundários circulantes, e a síntese diária corresponde a uma pequena parte (aproximadamente 10%/dia, ou 200 a 400 mg) que escapa da captação e é perdida nas fezes (Fig. 31-7). A única exceção a essa regra é o ácido litocólico, que passa, preferencialmente, por sulfatação no hepatócito, em vez de ser conjugado com a glicina ou a taurina. A maior parte desse ácido conjugado é eliminada do organismo após cada refeição por não se ligar ao ASBT, o que evita o acúmulo dessas moléculas potencialmente tóxicas.

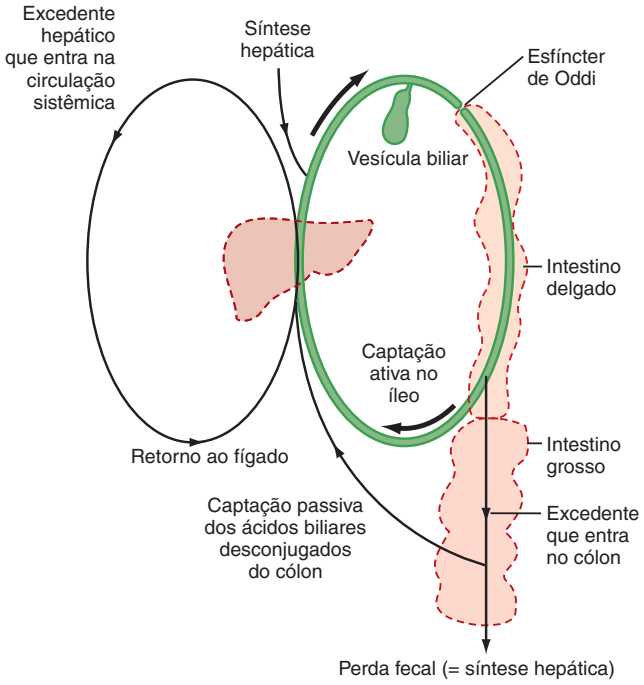
Alguns comentários devem ser feitos sobre o do papel dos ácidos biliares na homeostasia corporal do colesterol. O reservatório de colesterol presente no organismo reflete a quantidade de colesterol sintetizada diariamente, acrescida de fração relativamente menor que provém da captação alimentar ineficiente, contrabalanceada pela quantidade perdida que, nos indivíduos saudáveis, ocorre apenas pela bile (Fig. 31-8). O colesterol pode ser excretado em duas formas: na forma inalterada, ou na forma de ácidos biliares, após a conversão hepática. A segunda forma é responsável por até um terço do colesterol excretado por dia, a despeito da reciclagem êntero-hepática. Assim, a estratégia que pode ser utilizada para tratar a hipercolesterolemia consiste em interromper a circulação êntero-hepática dos ácidos biliares, que leva ao aumento da conversão do colesterol em ácidos biliares. Após a conversão, os ácidos biliares são eliminados do corpo nas fezes.

Outros Constituintes da Bile

Como notado acima, a bile contém também colesterol e fosfatidilcolina. O transporte do colesterol através da membrana canalicular é mediado, pelo menos em parte, por heterodímero dos transportadores ativos, estudados no Capítulo 29, que participam do efluxo de colesterol, pelas células epiteliais do intestino delgado, isto é, os transportadores ABC5 e ABC8 (Tabela 31-1). A fosfatidilcolina provém do folheto interno da membrana canalicular e é "lançada", de modo específico, através da membrana, por outro transportador da família ABC denominado **proteína da resistência a múltiplos fármacos tipo 3** (MDR3). Além disso, como as micelas mistas



● **Figura 31-6.** Relação entre as velocidades de síntese e de secreção dos ácidos biliares. O aumento da secreção dos ácidos biliares normalmente aumenta a velocidade de retorno dos ácidos biliares ao fígado, por meio do sangue porta, que exerce *feedback* negativo sobre a síntese. De modo inverso, a interrupção da circulação êntero-hepática, que ocorre, por exemplo, após a ressecção do íleo, pode aumentar a síntese até valores que superam mais de 10 vezes os valores normais. (De Carey MC, Cahalane MJ. In Arias IM et al [eds]: The Liver: Biology and Pathobiology, 2nd ed. New York, Raven Press, 1988.)

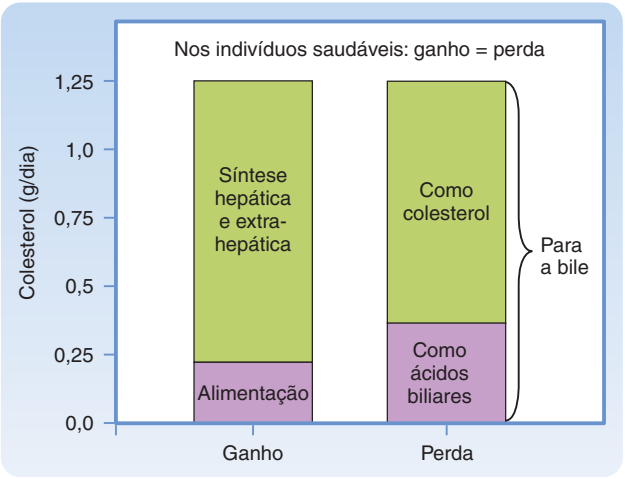


● **Figura 31-7.** Quantidades relativas de ácidos biliares, em diferentes reservatórios do organismo e na circulação êntero-hepática.

compostas por ácidos biliares, fosfatidilcolina e colesterol são osmoticamente ativas e as junções fechadas que unem hepatócitos adjacentes não bloqueiam, completamente, a passagem de substâncias, a água e outros solutos do plasma, como Ca^{++}, glicose, glutationa, aminoácidos e ureia, são arrastados para o lúmen canalicular, em concentrações que se aproximam das observadas no plasma (Fig. 31-9). Por fim, a bilirrubina conjugada, que é hidrossolúvel, e vários cátions e ânions orgânicos, que se originam de metabólitos endógenos e de xenobióticos, são secretados na bile, através da membrana apical do hepatócito.

Modificações Sofridas pela Bile nos Dúctulos

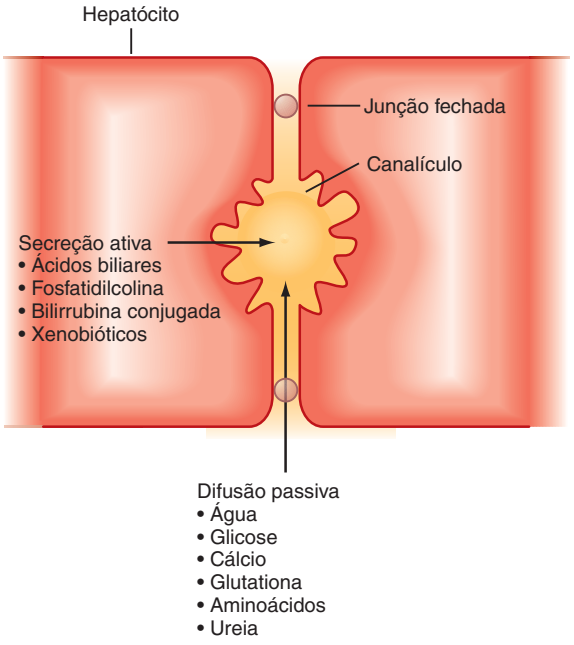
Os colangiócitos que revestem os dúctulos biliares são, especialmente, projetados para modificar a composição da bile (Fig. 31-10). Os solutos úteis, como a glicose e os aminoácidos, são recuperados pela atividade de transportadores específicos. Os íons Cl^- da bile também são trocados por íons HCO_3^-, o que torna a bile levemente alcalina e reduz o risco de precipitação do Ca^{++}. A glutationa é quebrada na superfície dos colangiócitos, até seus aminoácidos constituintes, pela enzima γ-glutamil transpeptidase (GGT), e esses produtos são reabsorvidos. Concomitantemente com a ingestão de alimentos, ocorre a diluição da bile, nesse local, em resposta a hormônios, como a secretina, que aumentam a secreção de HCO_3^- e estimulam a inserção de **canais de água,** da família das **aquaporinas,** na membrana apical dos colangiócitos. Dessa forma, o fluxo da bile é aumentado durante o período pós-prandial, quando os ácidos biliares são necessários para auxiliar na assimilação dos lipídios.



● **Figura 31-8.** Balanço diário do colesterol em um indivíduo adulto saudável.

Papel da Vesícula Biliar

Por fim, a bile entra nos ductos e é conduzida para o intestino. Entretanto, no período entre as refeições, o fluxo de bile é bloqueado pela constrição do **esfíncter de Oddi,** e a bile é redirecionada para a **vesícula biliar.** A vesícula biliar é um saco muscular revestido com células epiteliais de alta resistência. Durante o armazenamento vesicular, a bile é concentrada, porque íons sódio são absorvidos, ativamente, em troca de prótons, e os ácidos biliares, como os principais ânions, são grandes demais para sair pelas junções fechadas



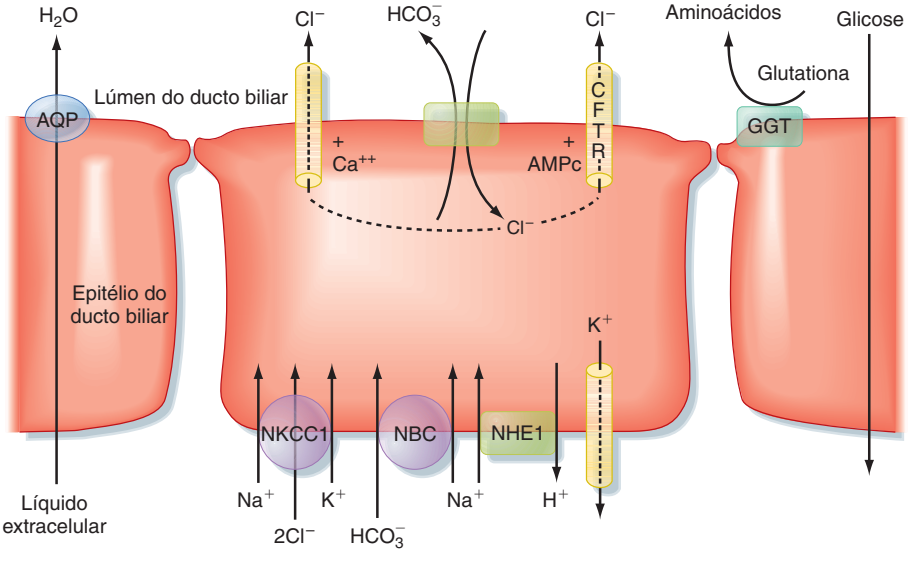
● **Figura 31-9.** Vias utilizadas pelos solutos para chegar à bile. (Modificado de Barrett KE: Gastrointestinal Physiology. New York, McGraw-Hill, 2006.)

NA CLÍNICA

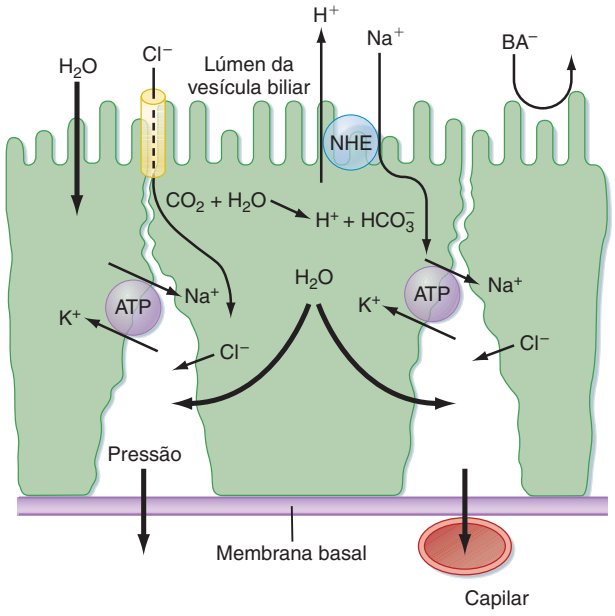
Os humanos são muito suscetíveis aos **cálculos biliares** que correspondem a constituintes biliares precipitados, que se acumulam na vesícula biliar, ou em outro local da árvore biliar. Os cálculos biliares são compostos, predominantemente, por colesterol (cálculos de colesterol) ou bilirrubinato de Ca^{++} (cálculos de pigmentos). A importância dos cálculos biliares está na sua tendência para obstruir o fluxo biliar e com isso causar dor, baixa tolerância às refeições grandes e gordurosas, retenção de constituintes da bile e (quando a condição não é tratada) lesão hepática. Nos indivíduos suscetíveis, os mecanismos que, normalmente, impedem a nucleação da bile saturada não funcionam, de modo adequado, ou são sobrepujados. Formam-se, então, pequenos cristais que podem aumentar de tamanho, até se transformar em cálculos biliares. Com frequência, a bile humana fica supersaturada de colesterol, o que aumenta o risco de formação de cálculos, principalmente, durante o jejum prolongado. Por razões ainda desconhecidas, esses cálculos são muito comuns em mulheres obesas na meia-idade, em particular nas que tiveram filhos. Nos casos graves, a vesícula biliar pode ser removida cirurgicamente, em geral, por via laparoscópica. Às vezes, é possível retirar pequenos cálculos alojados na árvore biliar, inserindo-se pequeno laço através do esfíncter de Oddi, pelo endoscópio.

do epitélio da vesícula biliar (Fig. 31-11). Embora a concentração dos ácidos biliares possa aumentar por mais de 10 vezes, a bile permanece isotônica porque cada micela age como uma só partícula osmoticamente ativa. Os monômeros de ácido biliar que permanecem livres, como resultado da concentração, são imediatamente incorporados nas micelas mistas pré-existentes. Esse fato também reduz, em algum grau, o risco de precipitação do colesterol na bile. Em muitos adultos, contudo, a bile está supersaturada de colesterol, mas a precipitação do colesterol é, normalmente, inibida pela presença de proteínas antinucleantes. O armazenamento prolongado da bile aumenta a probabilidade de ocorrer nucleação, por isso não se deve pular o café-da-manhã. E, talvez, esse fato explique por que os distúrbios da vesícula biliar são relativamente prevalentes entre os humanos.

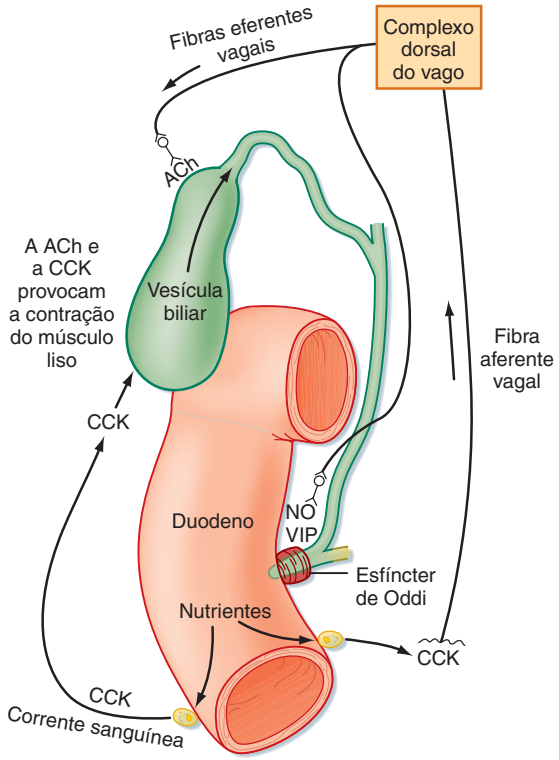
A bile é secretada pela vesícula biliar, em resposta a sinais que, simultaneamente, relaxam o esfíncter de Oddi e contraem o músculo liso que envolve externamente o epitélio da vesícula (Fig. 31-12). O principal mediador



● **Figura 31-10.** Principais mecanismos de transporte dos colangiócitos que possibilitam a secreção de líquido rico em álcalis e a recuperação de substâncias úteis.



● **Figura 31-11.** Mecanismos responsáveis pela concentração da bile durante o armazenamento na vesícula biliar.



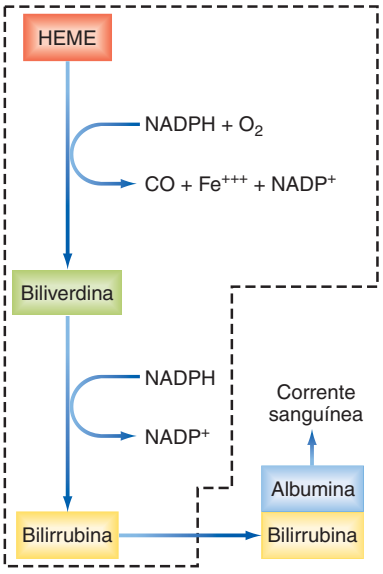
● **Figura 31-12.** Controle neuro-humoral da contração da vesícula biliar e da secreção biliar. A via também envolve o relaxamento do esfíncter de Oddi para permitir a saída da bile, para o duodeno. ACh, acetilcolina; CCK, colecistocinina; NO, óxido nítrico; VIP, polipeptídio intestinal vasoativo.

dessa resposta é a colecistocinina — hormônio que recebeu esse nome por causa de sua capacidade de provocar a contração da vesícula biliar. Além disso, é provável que reflexos neurais intrínsecos e vias vagais, algumas estimuladas pela colecistocinina, que se liga às fibras aferentes vagais, também contribuam para a contração da vesícula biliar. O resultado é a ejeção de bile concentrada no lúmen do duodeno, onde suas micelas mistas podem auxiliar na captação dos lipídios. Posteriormente, quando não são mais necessários, os ácidos biliares são recuperados e reingressam na circulação êntero-hepática, dando início a novo ciclo. Os demais componentes da bile são, em sua maioria, eliminados do corpo, ao serem excretados junto com as fezes.

Formação e Excreção da Bilirrubina pelo Fígado

A importância do fígado também reside na sua capacidade de excretar **bilirrubina,** um metabólito do heme que é, potencialmente, tóxico para o organismo. Recentemente, foi demonstrado que a bilirrubina age como antioxidante, mas ela também possibilita a eliminação do excesso de heme, que é liberado da hemoglobina dos glóbulos vermelhos senescentes. De fato, os glóbulos vermelhos são responsáveis por 80% da produção de bilirrubina. O restante provém de outras proteínas que contêm heme, encontradas em outros tecidos, como o músculo esquelético, e no próprio fígado. A bilirrubina é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e, quando em quantidades excessivas, provoca disfunção cerebral, por razões que ainda não são bem-compreendidas. Se não for tratada, essa condição poderá ser fatal. A bilirrubina e seus metabólitos também se destacam pelo fato de dar cor à bile, às fezes e, em menor grau, à urina. Além disso, quando se acumula na circulação, como resultado de doença hepática, a bilirrubina causa o sintoma comum, a **icterícia,** ou seja, o amarelamento da pele e das conjuntivas.

A bilirrubina é sintetizada do heme por meio de reação que ocorre, em duas etapas, no interior das células fagocíticas do **sistema reticuloendotelial,** entre elas as células de Kupffer e as células do baço (Fig. 31-13). A enzima heme oxigenase, presente nessas células, libera o ferro da molécula do heme e produz o pigmento verde **biliverdina.** Esse pigmento, por sua vez, pode passar por redução e originar a bilirrubina amarela. Como essa molécula é, praticamente, insolúvel nas soluções aquosas com pH neutro, ela é transportada pelo sangue ligada à albumina. Quando esse complexo chega ao fígado, penetra no espaço de Disse, onde a bilirrubina é captada de forma seletiva pelo transportador **OATP** (Tabela 31-1) localizado na membrana basolateral dos hepatócitos. No compartimento microssômico dessas células, a bilirrubina é conjugada com uma ou duas moléculas de ácido glicurônico, o que aumenta sua solubilidade em meio aquoso. A reação é catalisada pela **UDP glicuronil transferase** (UGT). Essa enzima é sintetizada, de modo lento, após o nascimento, fato que explica por que a icterícia leve é relativamente comum em recém-nascidos. A bilirrubina conjugada é, então, secretada na bile pela ação da proteína relacionada com múltiplos fármacos (MRP2), localizada na membrana canalicular do hepatócito. Vale destacar que as formas conjugadas da bilirrubina não podem ser reabsorvidas do lúmen do intestino e isso garante que elas sejam excretadas. Entretanto, o transporte da bilirrubina através do hepatócito, mais especificamente, sua retirada da corrente sanguínea, é um processo relativamente ineficiente, por



● **Figura 31-13.** Conversão do heme em bilirrubina. As reações, dentro da área delimitada pela linha tracejada ocorrem nas células do sistema reticuloendotelial.

NO NÍVEL CELULAR

A **síndrome de Crigler-Najjar** é condição associada a mutações que afetam a enzima UGT dos hepatócitos. Na síndrome de tipo I, mutação congênita (*missense*) de sentido incorreto resulta em falta total dessa enzima. Os pacientes com a síndrome de tipo II têm mutação mais leve que reduz o nível de UGT para cerca de 10% do detectado, nos indivíduos normais. Assim, com níveis variados de gravidade, a síndrome de Crigler-Najjar prejudica a capacidade dos hepatócitos de conjugar a bilirrubina. A bilirrubina não conjugada regurgita de volta para a circulação e se liga à albumina. E quando os níveis de bilirrubina não conjugada sobem rapidamente, os pacientes correm o risco de ter lesão neurológica. No momento, o único tratamento eficaz para a síndrome de Crigler-Najjar de tipo I é o transplante de fígado. A doença de tipo II pode, às vezes, ser controlada, de modo eficaz, expondo os pacientes à luz azul. Essa luz converte a bilirrubina não conjugada circulante em formas que são mais solúveis em água e, portanto, que se ligam, com menor intensidade, à albumina e podem, assim, ser excretadas na urina.

isso existe certa quantidade de bilirrubina conjugada e não conjugada no plasma, mesmo sob condições normais. Ambas circulam ligadas à albumina, mas a forma conjugada está ligada mais fracamente e, por essa razão, pode ser encontrada na urina.

No cólon, a bilirrubina conjugada é desconjugada pela ação de enzimas bacterianas, e a bilirrubina liberada é metabolizada por bactérias que produzem urobilinogênio, que é reabsorvido, e urobilinas e estercobilinas, que são excretadas. O urobilinogênio absorvido, por sua vez, pode ser captado pelos hepatócitos e reconjugado, o que dá a essa molécula mais uma oportunidade de ser excretada.

A quantificação da bilirrubina plasmática, bem como a determinação do tipo de bilirrubina encontrado (conjugada ou não conjugada), constitui instrumento importante, para a avaliação da doença hepática. A presença de bilirrubina não conjugada, a forma de bilirrubina que, na prática, está totalmente ligada à albumina e não pode ser excretada na urina, reflete a deficiência de UGT (ou retardo temporário e normal de sua maturação nos bebês), ou a oferta excessiva e súbita de heme que sobrecarrega o mecanismo de conjugação (como ocorre nas reações de transfusão e nos recém-nascidos, com sistema Rhesus incompatível). A bilirrubinemia conjugada, por sua vez, é caracterizada pela presença de bilirrubina na urina. Como consequência, a urina adquire coloração escura. Esse achado indica a presença de defeito genético que afeta o transportador responsável pela secreção do glicuronídeo e do diglicuronídeo de bilirrubina para o canalículo, ou bloqueio do fluxo da bile, talvez causado por cálculo biliar obstrutivo. Nos dois casos, o fígado produz bilirrubina conjugada, que, por não ter mais via de saída, regurgita de volta para o plasma e é, então, excretada na urina.

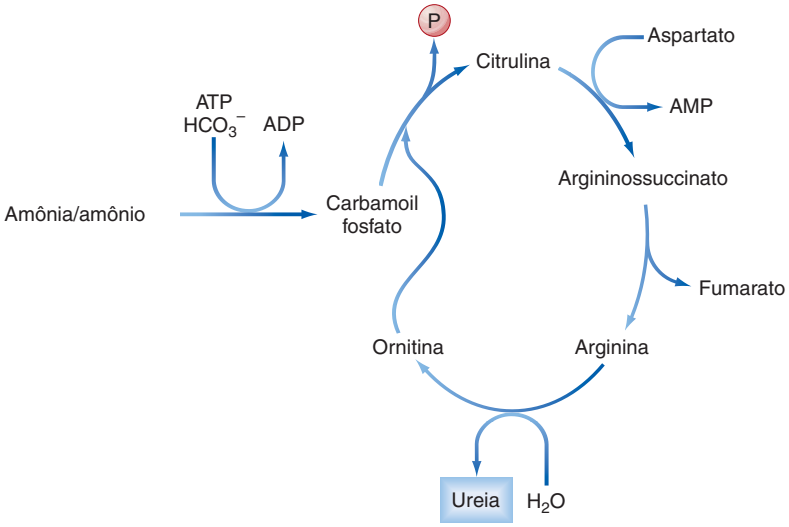
PROCESSAMENTO DA AMÔNIA PELO FÍGADO

A amônia (NH_3) é pequeno metabólito neutro, que se origina do catabolismo das proteínas e da atividade bacteriana, e que passa facilmente pelas membranas. O fígado é o órgão que mais contribui para a prevenção do acúmulo de amônia na circulação, porque, como a bilirrubina, a amônia é tóxica para o sistema nervoso central. Para ser eliminada do organismo, a amônia é convertida em ureia, após passar por várias reações enzimáticas no fígado, conhecidas como **ciclo da ureia** ou **ciclo de Krebs-Henseleit** (Fig. 31-14). O fígado é o único tecido do corpo capaz de converter amônia em ureia.

Existem duas fontes principais de amônia. Aproximadamente, 50% da amônia do corpo é produzida no cólon por ureases bacterianas. Dado que o lúmen do cólon é normalmente pouco ácido, parte dessa amônia é convertida no íon amônio (NH_4^+), que não consegue atravessar o epitélio colônico e, como consequência, é excretado nas fezes. O restante da amônia atravessa passivamente o epitélio colônico e é transportado para o fígado pela circulação porta. A outra fonte importante de amônia (aproximadamente 40%) são os rins (Capítulo 36). Pequena quantidade de amônia (cerca de 10%) provém da desaminação de aminoácidos no próprio fígado, de processos metabólicos que ocorrem nas células musculares e da liberação da glutamina, contida nos glóbulos vermelhos senescentes.

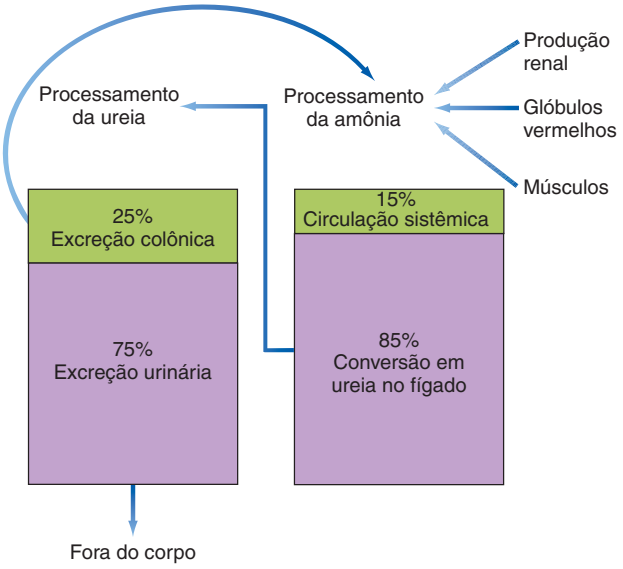
A Figura 31-15 traz o "balanço da massa" relativo ao processamento da amônia, em adulto saudável. Como notado, a amônia é uma pequena molécula neutra que atravessa facilmente as membranas das células, sem necessidade de transportador específico, embora algumas proteínas membranosas transportem a amônia, incluindo certas aquaporinas. Seja qual for o mecanismo para o transporte, as propriedades físico-químicas da amônia

● **Figura 31-14.** Ciclo da ureia.



garantem que ela seja retirada, de modo eficiente, das circulações porta e sistêmica pelos hepatócitos. No interior dessas células, a amônia entra no ciclo da ureia onde é convertida em ureia (Fig. 31-14) e, subsequentemente, transportada de volta para a circulação sistêmica. A ureia é pequena molécula neutra que, após ser filtrada sem dificuldade no glomérulo, é parcialmente reabsorvida nos túbulos renais. Aproximadamente 50% da ureia filtrada é excretada na urina (Capítulo 36). A ureia que chega ao cólon é excretada, ou metabolizada a amônia, pelas bactérias colônicas, e essa amônia produzida é reabsorvida ou excretada.

Quando a capacidade metabólica do fígado é comprometida de forma aguda, o paciente pode entrar em coma e morrer rapidamente. Na doença hepática crônica, os pacientes podem apresentar um declínio gradual do funcionamento mental que reflete a ação da amônia como de outras toxinas que não podem ser removidas pelo fígado. Essa condição é conhecida como **encefalopatia hepática.** O surgimento de confusão, demência e, por fim, coma em paciente com doença hepática é evidência da progressão significativa da doença que, se não for tratada, poderá ser fatal.



● **Figura 31-15.** Homeostasia da amônia no indivíduo saudável.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DO FUNCIONAMENTO HEPÁTICO

Dada a importância do fígado para a homeostasia, os exames que avaliam o funcionamento hepático constituem a base do diagnóstico clínico. Esses exames têm vários objetivos: (1) avaliar se os hepatócitos foram lesionados ou se estão disfuncionais, (2) determinar se a excreção da bile foi interrompida e (3) avaliar se os colangiócitos foram lesionados ou se estão disfuncionais. Os **exames que avaliam o funcionamento hepático** são também utilizados para monitorar as respostas ao tratamento e as reações de rejeição após transplante de fígado. Entretanto, nem todos avaliam diretamente, o funcionamento desse órgão. Esses exames serão discutidos brevemente devido ao vínculo com a fisiologia hepática.

Os exames que determinam se houve ou não lesão de hepatócitos se fundamentam em marcadores específicos dessas células. Quando os hepatócitos são mortos por respostas necróticas à inflamação ou infecção, liberam enzimas, entre elas a alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST). Essas enzimas, essenciais para a interconversão de aminoácidos, são facilmente quantificadas no soro e indicam a presença de hepatócitos lesados, embora a AST também possa ser liberada após lesão de outros tecidos, inclusive do coração. Existem dois outros exames marcadores de lesão do sistema biliar. A fosfatase alcalina é expressa na membrana canalicular e a elevação do nível plasmático dessa enzima sugere a presença de obstrução localizada do fluxo biliar. De modo similar, o aumento do nível da GGT é notado quando ocorre lesão de colangiócitos.

A quantificação da bilirrubina no sangue ou na urina também informa sobre o funcionamento hepático. Além disso, a quantificação de qualquer um dos demais produtos hepáticos característicos secretados pode ser

utilizada para diagnosticar a doença hepática. Clinicamente, os exames mais comuns são a quantificação da albumina sérica e a determinação do tempo de protrombina, parâmetro da coagulação sanguínea. Quando os resultados desses exames são anormais, se forem analisados junto com outros aspectos do quadro clínico, é possível estabelecer o diagnóstico de doença hepática. Os níveis sanguíneos da glicose e da amônia são monitorados, com frequência, em pacientes com doença hepática crônica. Por fim, os exames por imagens do fígado e os exames histológicos de amostras do parênquima hepático, colhidas por biópsia, geralmente, por via percutânea, também são importantes para a avaliação e o monitoramento dos pacientes com suspeita de doença hepática ou com doença hepática já comprovada.

CONCEITOS-CHAVE

1. As funções vitais do fígado incluem o metabolismo e a síntese de carboidratos, lipídios e proteínas, a destoxificação de substâncias indesejadas e a excreção de substâncias lipossolúveis que circulam pelo sangue ligadas à albumina. O fígado também sintetiza a maioria das proteínas do plasma, inclusive a albumina.
2. O funcionamento do fígado depende de sua anatomia singular, dos tipos de células que o constituem (sobretudo dos hepatócitos) e da distribuição incomum de seu suprimento sanguíneo.
3. O fígado excreta substâncias na bile. O fluxo biliar é impulsionado pela presença de ácidos biliares, produtos finais anfipáticos do metabolismo do colesterol produzidos pelos hepatócitos. Os ácidos biliares circulam entre o fígado e o intestino, conservando assim sua massa, e os metabólitos insolúveis em água, como o colesterol, são transportados pela bile, na forma de micelas mistas.
4. Entre as refeições, a bile é armazenada na vesícula biliar, onde é concentrada. É liberada quando sinais hormonais e neurais simultâneos contraem a vesícula biliar e relaxam o esfíncter de Oddi.
5. O fígado tem papel decisivo na eliminação de certas substâncias, como a bilirrubina e a amônia, que, quando se acumulam no sangue, têm efeitos tóxicos.

SEÇÃO SETE

SISTEMA RENAL

Bruce A. Stanton e Bruce M. Koeppen

CAPÍTULO 32 Elementos da Função Renal

CAPÍTULO 33 Transporte de Solutos e Água ao Longo do Néfron: Função Tubular

CAPÍTULO 34 Controle da Osmolalidade e do Volume dos Fluidos Corporais

CAPÍTULO 35 Homeostase de Potássio, Cálcio e Fosfato

CAPÍTULO 36 Papel dos Rins na Regulação do Balanço Ácido-Básico

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 32

Elementos da Função Renal

VISÃO GERAL DA FUNÇÃO RENAL

O rim apresenta, no mais alto grau, o fenômeno da sensibilidade, a capacidade de reagir a diversos estímulos na direção apropriada para a sobrevivência do organismo; uma capacidade de adaptação que quase nos faz acreditar que as partes que o compõem devem ser dotadas de inteligência.

E. STARLING — 1909

É certo que a integridade mental constitui condição sine qua non *para a vida livre e independente. Mas basta que a composição do nosso ambiente interno se modifique, basta que nossos rins deixem de cumprir suas funções por breve momento para que nossa integridade mental, ou nossa personalidade, seja destruída.*

HOMER W. SMITH — 1939

Como reconheceram Starling e Smith, os rins são órgãos reguladores mais que excretores. No entanto, é evidente que a função excretória dos rins é essencial para sua capacidade de regular a composição e o volume dos líquidos corporais. Os rins regulam (1) a osmolalidade e os volumes dos líquidos corporais, (2) o balanço eletrolítico e (3) o balanço ácido-básico. Além disso, excretam produtos metabólicos e substâncias externas, bem como produzem e secretam hormônios.

O controle da osmolalidade dos líquidos corporais é importante para a manutenção do volume celular normal de todos os tecidos do organismo. Para que a função do sistema cardiovascular se mantenha normal, é necessário o controle do volume dos líquidos corporais. Os rins também são essenciais na regulação das quantidades de diversos íons inorgânicos importantes para o organismo, entre eles: Na^+, K^+, Cl^-, bicarbonato (HCO_3^-), hidrogênio (H^+), Ca^{++} e fosfato inorgânico (P_i). Para que se mantenha o balanço apropriado, a excreção desses eletrólitos deve ser igual à sua ingestão diária. Se a ingestão de um eletrólito for maior que sua excreção, a quantidade no organismo aumenta e a pessoa tem balanço positivo desse eletrólito. Por sua vez, se a excreção do eletrólito for maior que a ingestão, sua quantidade no organismo se reduz, e a pessoa tem balanço negativo desse eletrólito. Os rins são a única, ou a principal, via de excreção de muitos eletrólitos.

Outra função importante dos rins é a regulação do balanço ácido-básico. Muitas das funções metabólicas do organismo são, rigorosamente, sensíveis ao pH. Portanto, o pH dos líquidos corporais deve ser mantido dentro de limites estreitos. O pH é mantido por tampões, existentes nos líquidos corporais, e pela ação coordenada dos pulmões, do fígado e dos rins.

Os rins excretam muitos dos produtos terminais do organismo. Os produtos metabólicos incluem a ureia (dos aminoácidos), o ácido úrico (dos ácidos nucleicos), a creatinina (da creatina dos músculos), produtos terminais do metabolismo da hemoglobina e metabólitos de hormônios. Os rins eliminam essas substâncias do organismo, a uma taxa semelhante à sua produção. Assim, os rins regulam as concentrações de hormônios nos líquidos corporais. Além disso, representam uma importante via de eliminação de substâncias estranhas, como drogas, pesticidas e outras substâncias químicas do organismo.

Por fim, os rins são importantes órgãos endócrinos que produzem e secretam renina, calcitriol e eritropoietina. A renina ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que participa da regulação da pressão arterial e o balanço do Na^+ e K^+. O calcitriol, metabólito da vitamina D_3, é necessário para a absorção normal de Ca^{++}, pelo trato gastrointestinal, e para sua deposição nos ossos (Capítulo 35). Em pacientes com doenças renais, a capacidade dos rins de produzir calcitriol fica comprometida, o que reduz os níveis desse hormônio. Assim, reduz-se a absorção de Ca^{++} pelo intestino, o que contribui para as anormalidades na formação óssea, vistas em pacientes com doenças renais crônicas. Outra consequência de diversas doenças renais é a redução na produção e da secreção de eritropoietina. Ela estimula a formação de eritrócitos, pela medula óssea. A redução na produção de eritrócitos contribui para a anemia, vista na insuficiência renal crônica.

Grande variedade de doenças é capaz de comprometer a função renal, resultando em insuficiência renal. Em alguns casos, o déficit funcional é transitório, mas, em muitos outros, a função renal declina progressivamente. Diz-se que os pacientes com intensidade de filtração glomerular (IFG) abaixo de 10% do normal apresentam doença renal terminal (DRT) e devem ser submetidos a terapias de transplante renal para sobreviver.

Para entender os mecanismos que contribuem para as doenças renais, inicialmente é necessário entender a fisiologia normal da função renal. Dessa forma, nos capítulos contidos nesta seção do livro, serão considerados diversos aspectos da função renal normal.

ANATOMIA FUNCIONAL DOS RINS

A estrutura e a função dos rins estão intimamente ligadas. Consequentemente, a consideração da anatomia macroscópica e das características histológicas dos rins constitui pré-requisito para a compreensão de sua função.

Anatomia Macroscópica

Os rins são órgãos pareados situados na parede posterior do abdome, atrás do peritôneo, em cada lado da coluna vertebral. No humano adulto, cada rim pesa en-

NA CLÍNICA

As **doenças renais** constituem importante problema de saúde. Nos Estados Unidos:

- As doenças renais afetam mais de 20 milhões de pacientes e são responsáveis por mais de 80.000 mortes por ano.
- A cada ano, doenças renais são diagnosticadas em mais de 3 milhões de novos pacientes.
- Mais de 500.000 pessoas são tratadas por **DRT** a cada ano.
- Aproximadamente, 275.000 pacientes com DRT são mantidos em hemodiálise ou diálise peritoneal.
- As principais causas de DRT são diabetes, hipertensão, glomerulonefrite e doença renal policística.
- A DRT, secundária ao diabetes, está crescendo com incidência anual de mais de 11% ao ano.
- Os custos para o tratamento da DRT são de mais de 19 bilhões de dólares, por ano.
- São realizados mais de 14.000 transplantes renais por ano. Infelizmente, mais de 54.000 pacientes esperam transplantes renais.
- As infecções do trato urinário, cálculos renais (*i. e.*, urolitíase) e a cistite intersticial (*i. e.*, inflamação da bexiga urinária) também são importantes problemas de saúde. A cistite intersticial (700.000 pacientes), os cálculos urinários (1,3 milhão de consultas por ano), as infecções do trato urinário (8,3 milhões de consultas por ano) e a incontinência urinária (13 milhões de adultos afetados, em sua maioria com mais de 65 anos de idade) são importantes preocupações de saúde.

As pessoas com DRT devem ser submetidas à terapia de substituição renal, que inclui pela diálise peritoneal, hemodiálise e transplante renal. A diálise peritoneal e a hemodiálise, como os nomes indicam, se baseiam no processo de diálise que consiste na remoção de pequenas moléculas do sangue pela difusão, através de uma membrana seletivamente permeável, para solução que não contém essas pequenas moléculas. Na diálise peritoneal, a membrana peritoneal atua como membrana de diálise. São introduzidos vários litros de solução na cavidade abdominal, e pequenas moléculas, presentes no sangue, se difundem através da membrana peritoneal para a solução, que é então removida da cavidade abdominal. Na hemodiálise, o sangue do paciente é bombeado através de rim artificial. Na máquina, o sangue é separado de solução artificial por membrana de diálise, que permite a difusão de pequenas moléculas do sangue para a solução de diálise, removendo assim as pequenas moléculas do sangue. Os pacientes candidatos ao transplante renal são tratados com diálise até que se consiga um rim apropriado, por meio de doação. Embora a anemia tenha sido problema significativo, devido à produção reduzida de eritropoietina na DRT atualmente, os pacientes, em diálise crônica, recebem eritropoietina humana recombinante.

tre 115 e 170 gramas, tendo, aproximadamente, 11 cm de comprimento, 6 cm de largura e 3 cm de espessura.

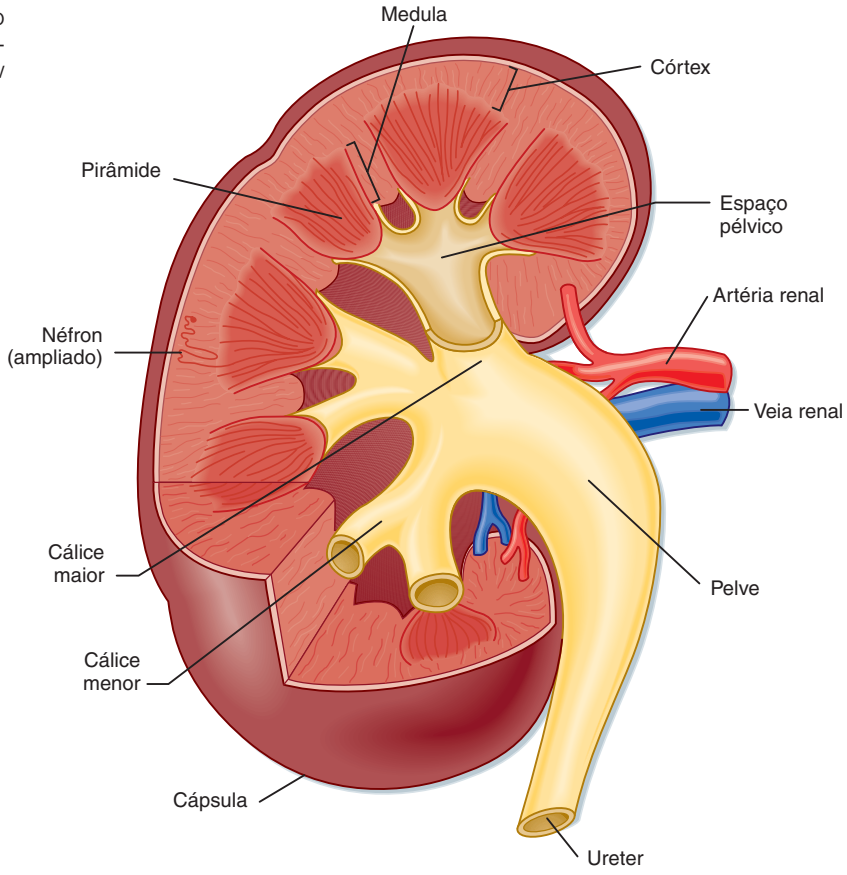
A Figura 32-1 ilustra as características anatômicas macroscópicas do rim humano. O lado medial de cada rim apresenta reentrância, pela qual passam as artérias, veias, nervos e a pelve renal. Se o rim for cortado ao meio, serão visualizadas duas regiões: externa, chamada **córtex** e interna, chamada **medula.** O córtex e a medula são compostos por **néfrons** (as unidades funcionais do rim), vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. A medula do rim humano se divide em massas cônicas, chamadas **pirâmides renais.** A base de cada pirâmide se origina na borda corticomedular, e o ápice termina na **papila,** situada no **cálice menor.** Os cálices menores coletam a urina de cada papila e, então, se expandem, formando duas ou três bolsas abertas, os **cálices maiores.** Estes, por sua vez, drenam para a **pelve,** que representa a região superior e expandida do **ureter,** que leva a urina da pelve para a bexiga urinária. As paredes dos cálices, pelves e ureteres contêm musculatura lisa que se contrai, propelindo a urina em direção à **bexiga urinária.**

O fluxo sanguíneo dos dois rins equivale a cerca de 25% (1,25 L/min.) do débito cardíaco, na pessoa em repouso. No entanto, os rins constituem menos de 0,5% do peso corporal total. Como ilustrado na Figura 32-2 (*esquerda*), a **artéria renal** se bifurca progressivamente, formando a **artéria interlobar,** a **artéria arqueada,** a **artéria interlobular** e a **arteríola aferente,** que leva aos **capilares glomerulares** (*i. e.*, **glomérulos**). Os capilares glomerulares se unem, formando a **arteríola eferente,** que leva à segunda rede capilar, os **capilares peritubulares,** que levam o sangue ao néfron. Os vasos do sistema venoso são paralelos às arteriais, formando progressivamente a **veia interlobular,** a **veia arqueada,** a **veia interlobar** e a **veia renal,** que cursa lateralmente ao ureter.

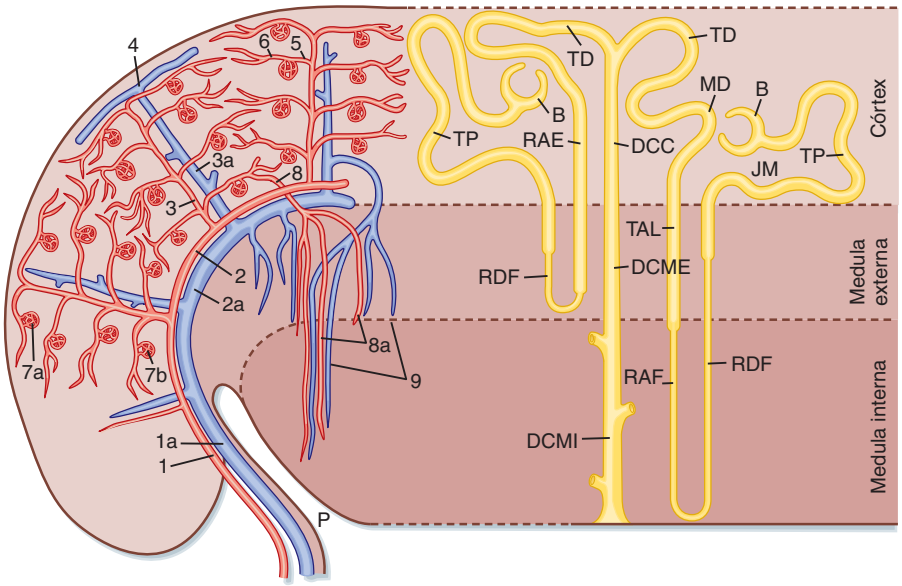
Ultraestrutura do Néfron

A unidade funcional do rim é o néfron. Cada rim humano contém ceca de 1,2 milhão de néfrons, que são tubos ocos compostos por camada única de células. As partes que constituem o néfron são o **corpúsculo renal,** o **túbulo proximal,** a **alça de Henle,** o **túbulo distal** e o **sistema do ducto coletor*** (Fig. 32-3; ver também Fig. 32-4). O corpúsculo renal é formado por capilares glomerulares e pela **cápsula de Bowman.** O túbulo proximal forma inicialmente diversas convoluções, seguidas por trecho reto que desce em direção à medula. O segmento seguinte é a alça de Henle, composta pela parte reta do túbulo proximal, pelo ramo descendente fino (que termina em curva em "U"), pelo ramo ascendente fino (somente em néfrons com alças de Henle longas) e pelo ramo descendente espesso. Perto do final do ramo ascendente espesso, o néfron passa entre as arteríolas aferente e eferente que o irrigam. Esse curto segmento do ramo ascendente espesso é chamado de **mácula densa.** O túbulo distal se inicia pouco depois da mácula densa e se estende até o ponto onde dois ou mais néfrons se unem, formando um ducto coletor cortical.

*Na verdade, a organização do néfron é mais complicada do que a apresentada aqui. No entanto, para simplificar a apresentação nos capítulos subsequentes, o néfron será dividido em cinco segmentos. O sistema do ducto coletor não faz realmente parte do néfron. Entretanto, novamente para simplificar, consideramos aqui que o sistema do ducto coletor é uma parte do néfron.



● **Figura 32-1.** Estrutura do rim humano aberto para mostrar as estruturas internas. (Modificado de Marsh DJ: Renal Physiology. New York, Raven, 1983.)



● **Figura 32-2.** **Esquerda,** Organização do sistema vascular do rim humano. 1, artérias interlobares; 1a, veia interlobar; 2, artérias arqueadas; 2a, veias arqueadas; 3, artérias interlobares; 3a, veias interlobares; 4, veias estreladas; 5, arteríolas aferentes; 6, arteríolas eferentes; 7a, 7b, redes capilares glomerulares; 8, vasos retos descendentes; 9, vasos retos ascendentes. **Direita,** Organização do néfron humano. À esquerda, vê-se um néfron superficial e, à direita, um néfron justamedular (JM). A alça de Henle inclui a porção reta do túbulo proximal (TP), o ramo descendente fino (RDF), o ramo ascendente fino (RAF) e o ramo ascendente espesso (RAE). B, Cápsula de Bowman; DCC, ducto coletor cortical; TD, túbulo distal; DCMI, ducto coletor medular interno; MD, mácula densa; DCME, ducto coletor medular externo; P, pelve. (Modificado de Kriz W, Bankir LA: Am J Physiol 254:F1, 1988; e Koushanpour E, Kriz W: Renal Physiology: Principles, Structure, and Function, 2nd ed. New York, Springer-Verlag, 1986.)

O **ducto coletor cortical** penetra na medula e se transforma no **ducto coletor medular** externo e, em seguida, no **ducto coletor medular interno.**

Cada segmento do néfron é formado por células adequadas para a realização das funções de transporte específicas (Fig. 32-3). As células do túbulo proximal têm a membrana apical extensamente ampliada (no lado urinário da célula), chamada de **borda em escova,** que está presente somente no túbulo proximal. A membrana basolateral (no lado sanguíneo da célula) é extremamente invaginada. Essas invaginações contêm muitas mitocôndrias. Por sua vez, os ramos descendente e ascendente finos da alça de Henle têm superfícies apicais e basolaterais pouco desenvolvidas, com poucas mitocôndrias. As células do ramo ascendente espesso e do túbulo distal apresentam mitocôndrias abundantes e extenso pregueamento da membrana basolateral.

O ducto coletor tem dois tipos celulares: as células principais e as intercaladas. As **células principais** apresentam membrana basolateral moderadamente invaginada, com poucas mitocôndrias, e desempenham papel importante na reabsorção de NaCl (Capítulos 33 e 34) e na secreção de K^+ (Capítulo 35). As **células intercaladas,** que desempenham função importante na regulação do balanço ácido-básico, têm alta densidade de mitocôndrias. Uma população de células intercaladas secreta H^+ (*i. e.*, reabsorve HCO_3^-), e outra população secreta HCO_3^- (Capítulo 36). As células do segmento final do néfron, o ducto coletor medular interno, têm as superfícies apical e basolateral pouco desenvolvidas com poucas mitocôndrias.

Todas as células do néfron, exceto as células intercaladas, têm cílio único imóvel na membrana plasmática apical, que se estende em direção ao líquido tubular (Fig. 32-4). Os cílios primários são mecanossensores (*i. e.*, detectam variações no fluxo do líquido tubular) e quimiossensores (*i. e.*, detectam ou respondem aos compostos presentes no líquido que os banha) e ativam vias de sinalização dependentes do Ca^{++}, entre elas as vias que controlam a função, a proliferação, a diferenciação e a apoptose (*i. e.*, morte celular programada) das células renais.

NO NÍVEL CELULAR

A **policistina 1** (codificada pelo gene PDK1) e a **policistina 2** (codificada pelo gene PKD2) são expressas na membrana dos cílios primários e medeiam a entrada de Ca^{++} nas células. Acredita-se que, nas células principais do ducto coletor, a PKD1 e PKD2 desempenhem importante papel na secreção de K^+, regulada pelo fluxo. Como descrito, em mais detalhes no Capítulo 35, o aumento do fluxo do líquido tubular, pelo ducto coletor, atua como forte estímulo para a secreção de K^+. O aumento de fluxo encurva o cílio primário das células principais, o que ativa o complexo de canais condutores de Ca^{++} mediado pelas PKD1/PKD2, permitindo a entrada de Ca^{++}, e o aumento da [Ca^{++}] intracelular. O aumento da [Ca^{++}] ativa canais de K^+, na membrana plasmática apical, o que aumenta a secreção de K^+ da célula para o líquido tubular.

Podemos subdividir os néfrons em tipos superficial e justamedular (Fig. 32-2). O corpúsculo renal de cada néfron superficial se localiza na região externa do córtex. Sua alça de Henle é curta, e sua arteríola eferente se ramifica em capilares peritubulares que cercam segmentos desse mesmo néfron e dos adjacentes. Essa rede capilar leva oxigênio e nutrientes importantes para os segmentos corticais do néfron, fornece substâncias que serão secretadas pelo néfron (*i. e.*, substâncias transportadas no sangue para o líquido tubular) e atua como via para o retorno de água e solutos reabsorvidos, para o sistema circulatório. Algumas espécies, entre elas os humanos, também têm néfrons superficiais muito curtos, cujas alças de Henle sequer chegam a entrar na medula.

O corpúsculo renal de cada **néfron justamedular** se localiza na região do córtex adjacente à medula (Fig. 32-2, *direita*). Quando comparados aos néfrons superficiais, os néfrons justamedulares apresentam duas importantes diferenças anatômicas: a alça de Henle é mais

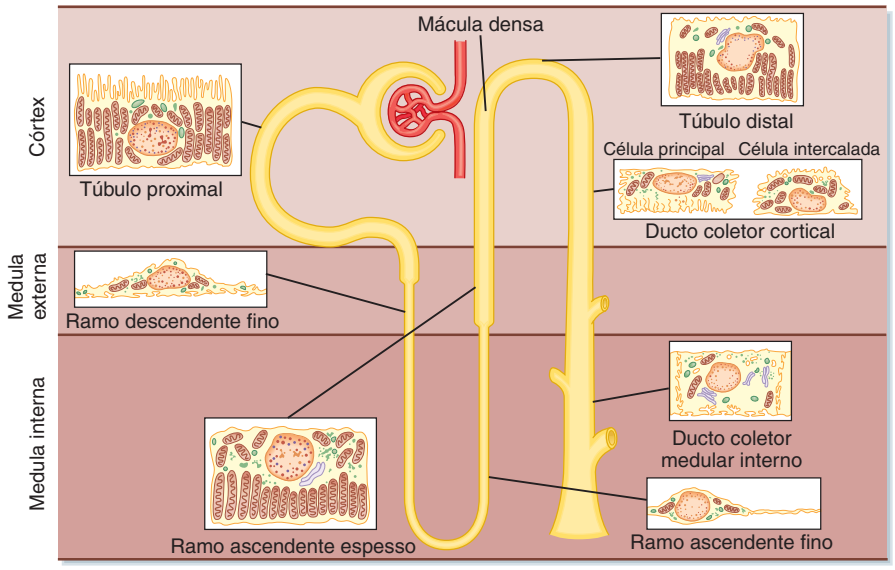


Figura 32-3. Diagrama de um néfron, incluindo a ultraestrutura celular.

NA CLÍNICA

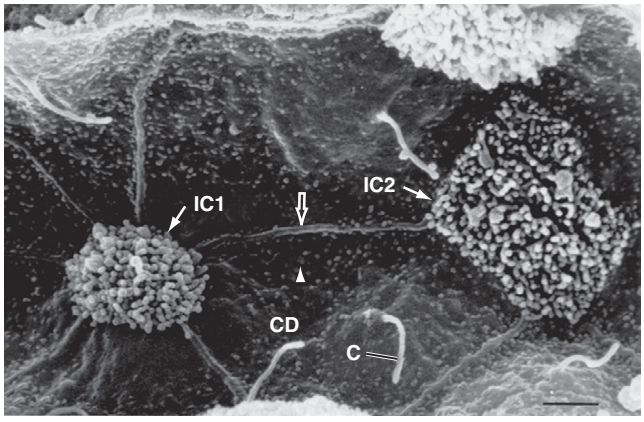
A **doença renal policística** (DRP) é distúrbio genético que ocorre em, aproximadamente, uma em cada 800 pessoas. Cerca de 4 a 6 milhões de pessoas em todo o mundo (600.000 nos Estados Unidos) apresentam DRP, que é causada, principalmente, por mutações no PKD1 (85% a 90% dos casos) e no PKD2 (10% a 15% dos casos). O principal fenótipo da DRP é o aumento dos rins, devido à presença de centenas a milhares de cistos renais que podem chegar a 20 cm de diâmetro. Também pode haver cistos no fígado e em outros órgãos. A DRP causa insuficiência renal, geralmente, na quinta década de vida, sendo responsável por 10% dos casos de doença renal terminal. Embora os mecanismos pelos quais mutações nos genes PKD1 e PKD2 causam DRP não estejam claros, a formação de cistos renais pode resultar de defeitos na absorção de Ca^{++}, levando a alterações em vias de sinalização dependentes do Ca^{++}, entre elas as que controlam a proliferação, diferenciação e apoptose das células renais.

longa e se estende mais profundamente na medula, e a arteríola eferente, além de formar rede capilar peritubular, também forma uma série de alças vasculares chamadas de **vasos retos.**

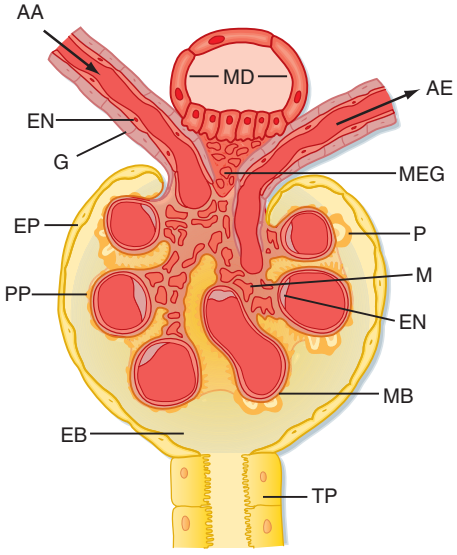
Como ilustrado na Figura 32-2, os vasos retos descem até a medula, onde formam redes capilares que cercam os ductos coletores e os ramos ascendentes da alça de Henle. O sangue retorna ao córtex pelos vasos retos ascendentes. Embora menos de 0,7% do fluxo sanguíneo renal (FSR) penetrem nos vasos retos, esses vasos executam funções importantes na medula renal, entre elas: (1) fornecer oxigênio e nutrientes importantes a segmentos do néfron; (2) transportar substâncias que serão secretadas pelo néfron; (3) atuar como via para o retorno da água e dos solutos reabsorvidos para o sistema circulatório; e (4) concentrar e diluir a urina (a concentração e a diluição da urina serão discutidas, mais detalhadamente, no Capítulo 34).

Ultraestrutura do Corpúsculo Renal

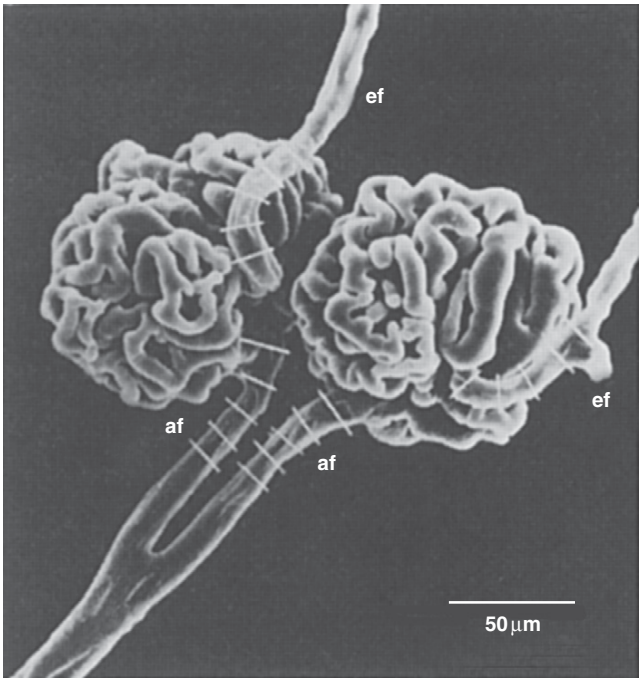
A formação da urina começa com o movimento passivo do ultrafiltrado plasmático dos capilares glomerulares (*i. e.*, glomérulos) para o **espaço de Bowman.** O termo ultrafiltração se refere ao movimento passivo de líquido essencialmente desprovido de proteínas dos capilares glomerulares para o espaço de Bowman. Para compreendermos o processo de ultrafiltração, devemos conhecer a anatomia do corpúsculo renal. O glomérulo consiste em uma rede de capilares suprida pela arteríola aferente e drenada pela arteríola eferente (Figs. 32-5 e 32-6). Durante o desenvolvimento embrionário, os capilares glomerulares pressionam da extremidade fechada do túbulo proximal, formando a cápsula de Bowman do corpúsculo renal. Os capilares são recobertos por células epiteliais chamadas podócitos, que formam a camada visceral da cápsula de Bowman (Figs. 32-7 a 32-9). As células viscerais estão voltadas para fora no pólo vascular (*i. e.*, onde as arteríolas aferente e eferente entram e saem da cápsula de Bowman), formando a camada parietal da cápsula de Bowman. O espaço entre a camada visceral e a parietal é chamado espaço de



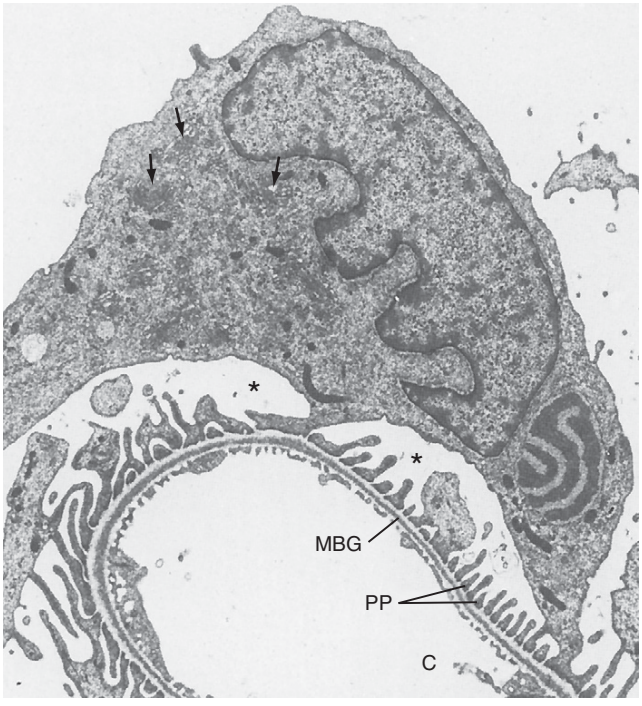
● **Figura 32-4.** Microscopia eletrônica de varredura, ilustrando os cílios primários (C) na membrana plasmática apical das células principais do ducto coletor cortical. Observe que as células intercaladas não têm cílios. Os cílios primários têm 2 a 30 μm de comprimento e 0,5 μm de diâmetro, aproximadamente. CD, células do ducto coletor com microvilosidades curtas (*ponta de seta*); os sulcos retos (*seta aberta*) representam as bordas celulares entre as células principais; IC1 e IC2, células intercaladas com numerosas microvilosidades longas na membrana apical. (De Kriz W, Kaissling B: Structural organization of the mammalian kidney. In Seldin DW, Giebisch G [eds]: The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.)



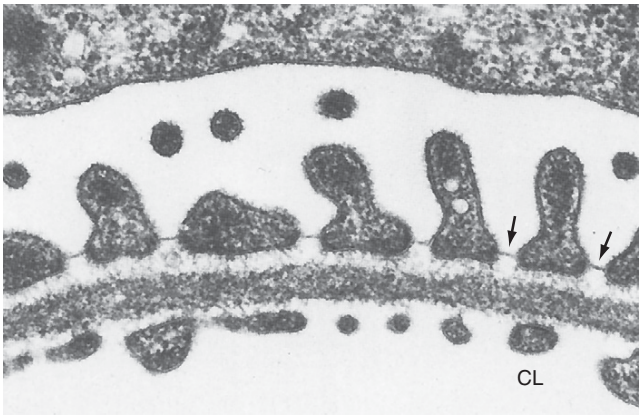
● **Figura 32-5.** Anatomia do corpúsculo renal e do aparelho justaglomerular. O aparelho justaglomerular é formado pela mácula densa (MD) do ramo ascendente espesso, pelas células mesangiais extraglomerulares (MEG) e pelas células granulares (G), produtoras de renina e angiotensina II, presentes nas arteríolas aferentes (AA). MB, membrana basal; EB, espaço de Bowman; AE, arteríola eferente; EN, célula endotelial; PP, processos podais do podócito; M, células mesangiais entre os capilares; P, corpo celular do podócito (camada celular visceral); EP, epitélio parietal; TP, célula do túbulo proximal. (Modificado de Kriz W, Kaissling B. In Seldin DW, Giebisch G [eds]: The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992.)



● **Figura 32-6.** Microscopia eletrônica de varredura da artéria interlobular, da arteríola aferente (af), da arteríola eferente (ef) e do glomérulo. As barras brancas nas arteríolas aferente e eferente indicam que elas têm entre 15 e 20 μm de largura. (De Kimura K et al: Am J Physiol 259:F936, 1990.)



A



B

● **Figura 32-7. A,** Microscopia eletrônica de podócito revestindo o capilar glomerular. O corpo celular do podócito contém grande núcleo com três reentrâncias. Os processos celulares do podócito formam os processos podais (PP) interdigitados. As setas no citoplasma do podócito indicam um aparelho de Golgi bem desenvolvido, e os asteriscos indicam o espaço de Bowman. C, luz do capilar; MBG, membrana basal glomerular. **B,** Microscopia eletrônica da barreira de filtração de um capilar glomerular. A barreira de filtração é composta por três camadas: o endotélio, a membrana basal e os processos podais dos podócitos. Observe o diafragma da fenda de filtração, formando os assoalhos das fendas (*setas*). CL, luz do capilar. (De Kriz W, Kaissling B. In Seldin DW, Giebisch G [eds]: The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992.)

Bowman, que, no polo urinário (*i. e.*, onde o túbulo proximal se junta à cápsula de Bowman) do glomérulo, passa a ser a luz do túbulo proximal.

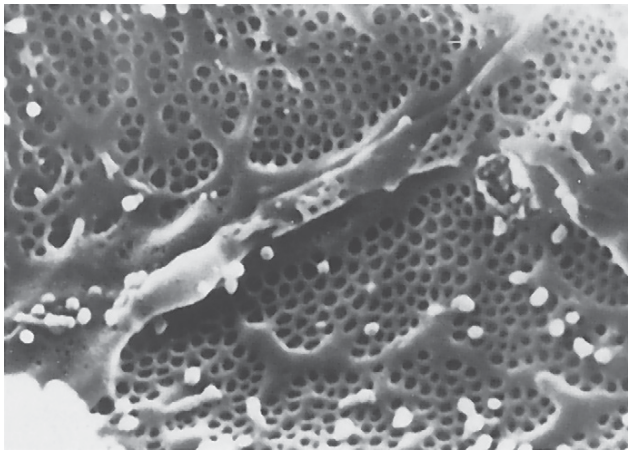
As células endoteliais dos capilares glomerulares são recobertas por uma membrana basal, revestida por **podócitos** (Figs. 32-5 e 32-7 a 32-9). O endotélio capilar, a membrana basal e os processos podais dos podócitos formam a chamada **barreira de filtração** (Figs. 32-5 e 32-7 a 32-9). O endotélio é fenestrado (*i. e.*, contendo poros de 700 Å; onde 1 Å = 10^{-10} m.) e é livremente permeável à água, a pequenos solutos (como Na^+, ureia e glicose) e à maioria das proteínas, mas é impermeável aos eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Como as células endoteliais expressam glicoproteínas com cargas negativas em sua superfície, podem retardar a filtração de proteínas aniônicas muito grandes para o espaço de Bowman. Além de servirem como barreira para a filtração, as células endoteliais sintetizam diversas substâncias vasoativas (p. ex., óxido nítrico [NO], que é vasodilatador, e endotelina-1 [ET-1], vasoconstritor) importantes, no controle do fluxo plasmático renal (FPR).

A membrana basal, que é uma matriz porosa de proteínas com cargas negativas, incluindo colágeno do tipo IV, laminina, os proteoglicanos agrina e perlecano, bem como fibronectina, constitui barreira importante de filtração de proteínas com cargas negativas. Acredita-se que a membrana basal atue, principalmente, como filtro seletivo que permite, ou não, a passagem de proteínas, conforme suas cargas.**

**Como a membrana basal e as fendas de filtração contêm glicoproteínas com cargas negativas, algumas proteínas são bloqueadas (não filtradas para o espaço de Bowman) com base em seu tamanho e carga. Entre as moléculas com raio molecular efetivo entre 20 e 42 Å, as moléculas catiônicas são filtradas com mais facilidade que as aniônicas.

Os podócitos, que são endocíticos, têm longos processos semelhantes a dedos, que revestem completamente a superfície externa dos capilares (Fig. 32-8). Os processos dos podócitos se interdigitam, cobrindo a membrana basal, e são separados por espaços visíveis, chamados **fendas de filtração.** Cada fenda de filtração

A



B

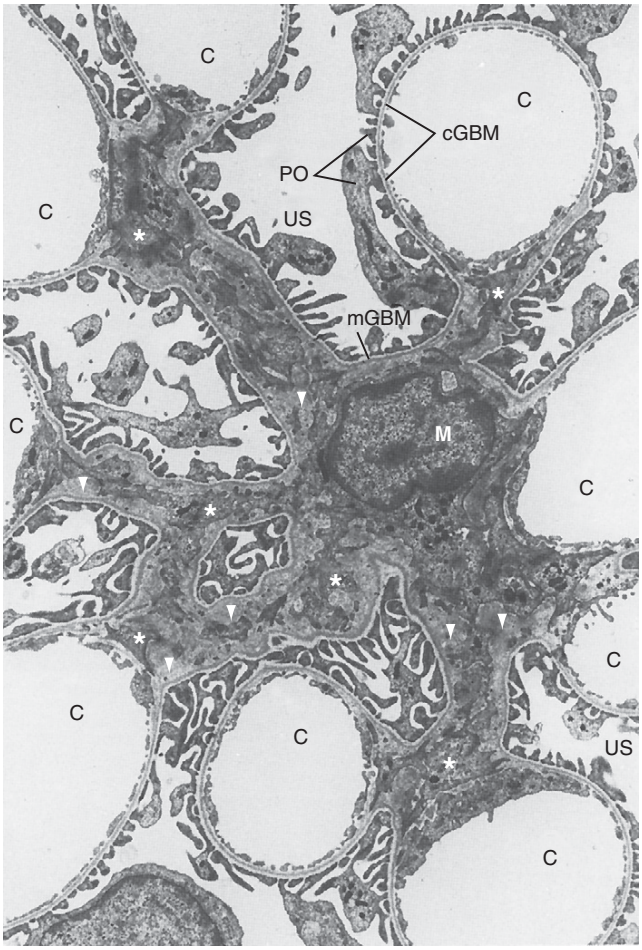
● **Figura 32-8. A,** Microscopia eletrônica de varredura mostrando a superfície externa dos capilares glomerulares. Esta é a imagem que se veria de dentro do espaço de Bowman. Os processos (P) dos podócitos partem do corpo celular (CB) em direção aos capilares, onde terminam por se dividir nos processos podais. A interdigitação dos processos podais cria as fendas de filtração. **B,** Microscopia eletrônica de varredura da superfície interna (lado sanguíneo) de um capilar glomerular. Esta é a imagem que se veria de dentro do lúmen capilar. As fenestrações das células endoteliais são vistas como pequenos poros de 700-Å. (De Kriz W, Kaissling B. In Seldin DW, Giebisch G [eds]: The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992.)

NA CLÍNICA

A **síndrome nefrótica** é causada por diversos distúrbios, caracterizando-se por aumento na permeabilidade dos capilares glomerulares às proteínas e pela perda da estrutura normal dos podócitos, com redução da espessura dos processos podais. A permeabilidade aumentada às proteínas resulta em aumento da excreção urinária de proteínas **(proteinúria).** Portanto, o surgimento de proteínas, na urina, pode indicar a presença de doença renal. Pessoas com essa síndrome, frequentemente, desenvolvem hipoalbuminemia, em virtude da proteinúria. Além disso, normalmente ocorre edema generalizado em pessoas com síndrome nefrótica. Mutações em diversos genes que codificam proteínas do diafragma da fenda (Figs. 32-10 e 32-11), entre eles **nefrina, NEPH-1, podocina, CD2-AP** e **α-actinina 4,** ou a remoção artificial desses genes em camundongos causam proteinúria e doença renal. Por exemplo, mutações no gene da nefrina (*NPHS1*) levam à ocorrência de diafragmas de fenda anormais ou ausentes, o que causa grande proteinúria e insuficiência renal (*i. e.*, síndrome nefrótica congênita). Além disso, mutações no gene da podocina (*NPHS2*) causam a síndrome nefrótica autossômica recessiva resistente a esteroides. Essas mutações de ocorrência natural e os estudos em camundongos demonstram que a nefrina, a NEPH-1, a podocina, a CD2-AP e a α-actinina 4 desempenham papel essencial na estrutura e função dos podócitos.

é recoberta por fino diafragma que contém poros de dimensões de 40 × 140 Å. O **diafragma da fenda de filtração,** visível como estrutura contínua na microscopia eletrônica (Fig. 32-7, *B*), compõe-se de diversas proteínas, entre elas: **nefrina (NPHS1), NEPH-1, podocina (NPHS2), α-actinina 4 (ACTN4)** e **CD2-AP** (Figs. 32-10 e 32-11). As fendas de filtração funcionam, principalmente, como filtro que seleciona as moléculas por seu tamanho, impedindo que as proteínas e macromoléculas, que cruzarem a membrana basal, adentrem o espaço de Bowman.

Outro componente importante do corpúsculo renal é o **mesângio,** formado por **células mesangiais** e pela **matriz mesangial** (Fig. 32-9). As células mesangiais que têm muitas das propriedades das células musculares lisas cercam os capilares glomerulares, servindo-lhes como suporte estrutural, secretam a matriz extracelular, apresentam atividade fagocítica, removendo macromoléculas do mesângio e secretam prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias. Por estarem adjacentes aos capilares glomerulares e terem a capacidade de se contrair, as células mesangiais podem influenciar a IFG regulando o fluxo sanguíneo que passa pelos capilares glomerulares, ou alterando a área de superfície capilar. As células mesangiais situadas externamente ao glomérulo (entre as arteríolas aferente e eferente) são chamadas de **células mesangiais extraglomerulares.**



● **Figura 32-9.** Microscopia eletrônica do mesângio, a área entre os capilares glomerulares contendo as células mesangiais. C, capilares glomerulares; cGBM, membrana basal do capilar glomerular, cercada pelos processos podais dos podócitos (PO) e pelas células endoteliais; M, célula mesangial gerando diversos processos, alguns marcados com asteriscos; mGBM, membrana basal glomerular mesangial cercada pelos processos podais dos podócitos e pelas células mesangiais; US, espaço urinário. Observe a extensa matriz extracelular cercada por células mesangiais (*triângulos*) (4.100×). (De Kriz W, Kaissling B. In Seldin DW, Giebisch G [eds]: The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992.)

NA CLÍNICA

A **síndrome de Alport** se caracteriza por hematúria (*i. e.,* sangue na urina) e glomerulonefrite progressiva (*i. e.,* inflamação dos capilares glomerulares), sendo responsável por 1% a 2% de todos os casos de DRT. A síndrome de Alport é causada por defeitos no colágeno do tipo IV (codificado pelo gene *COL4A5*), importante componente da membrana basal glomerular. Em cerca de 85% dos pacientes com síndrome de Alport, a doença é ligada ao X com mutações no gene *COL4A5*. Os demais 15% dos pacientes também têm mutações nos genes do colágeno do tipo IV; seis dessas mutações já foram identificadas, mas sua herança é autossômica recessiva. Na síndrome de Alport, a membrana basal glomerular tem espessura irregular, não mais atuando como barreira de filtração efetiva contra células e proteínas sanguíneas.

NA CLÍNICA

As células mesangiais estão envolvidas no desenvolvimento da **doença glomerular mediada por imunocomplexos.** Como a membrana basal glomerular não cerca completamente todos os capilares glomerulares (Fig. 32-9), alguns imunocomplexos podem entrar na área mesangial sem cruzar a membrana basal glomerular. O acúmulo de complexos imunes induz a infiltração de células inflamatórias no mesângio e promove a produção de citocinas pró-inflamatórias e autacoides pelas células do mesângio. Essas citocinas e autacoides estimulam a resposta inflamatória, que pode levar à formação de cicatrizes e, por fim, à obliteração do glomérulo.

Ultraestrutura do Aparelho Justaglomerular

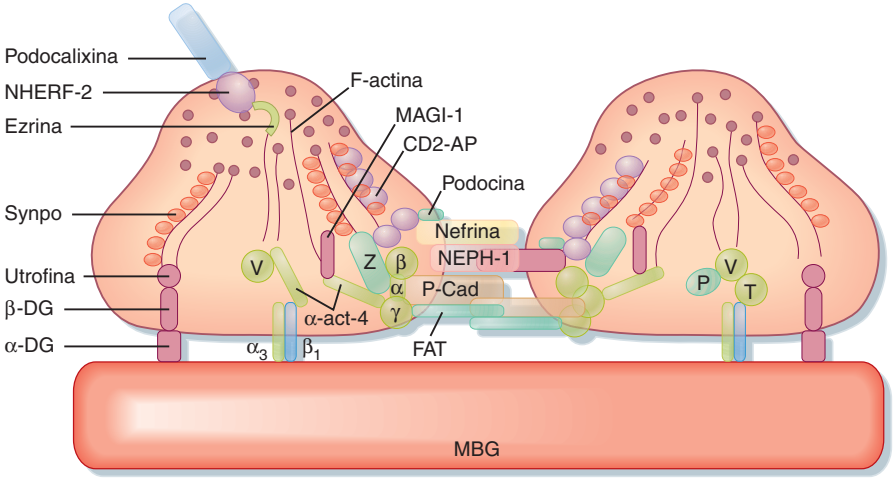
O **aparelho justaglomerular** é um dos componentes de um importante mecanismo fisiológico, o *feedback* tubuloglomerular, descrito mais adiante. As seguintes estruturas compõem o aparelho justaglomerular (Fig. 32-5):

1. A **mácula densa** do ramo ascendente espesso.
2. Células mesangiais extraglomerulares.
3. **Células granulares** da arteríola eferente, produtoras de renina e de angiotensina II.

As células da mácula densa representam porção morfologicamente distinta do ramo ascendente espesso. Essa região ocupa o ângulo formado pelas arteríolas aferente e eferente do mesmo néfron. As células da mácula densa entram em contato com as células mesangiais extraglomerulares e com as células granulares das arteríolas aferentes. Estas últimas derivam das células do mesênquima metanéfrico e contêm miofilamentos musculares lisos; são importantes por produzirem, armazenarem e liberarem a **renina,** hormônio envolvido na formação de **angiotensina II** e, finalmente, na secreção de **aldosterona** (Capítulo 34). O aparelho justaglomerular é componente importante do mecanismo de retroalimentação tubuloglomerular, envolvido na autorregulação do FSR e da IFG.

Inervação dos Rins

Os nervos renais regulam o FSR, a IFG e a reabsorção de sal e água pelo néfron. A inervação dos rins é feita por fibras nervosas simpáticas que se originam no plexo celíaco. Não há inervação parassimpática. As fibras adrenérgicas que inervam os rins liberam norepinefrina e dopamina, localizando-se adjacentes às células musculares lisas dos principais ramos da artéria renal (artérias interlobares, arqueadas e interlobulares) e às arteríolas aferentes e eferentes. Além disso, os nervos simpáticos inervam as células granulares, produtoras de renina,



● **Figura 32-10.** Anatomia dos processos podais dos podócitos. Esta figura ilustra as proteínas que formam o diafragma da fenda entre dois processos podais adjacentes. A nefrina e a NEPH1 são proteínas transmembrana com grandes domínios extracelulares que interagem. A podocina, outra proteína transmembrana, organiza a nefrina e a NEPH1 em microdomínios na membrana plasmática, o que é importante para a sinalização de eventos que determinam a integridade estrutural dos processos podais dos podócitos. Muitas das proteínas que compõem o diafragma da fenda interagem com proteínas adaptadoras da célula, como a CD2-AP. As proteínas adaptadoras se ligam à actina filamentosa (F-actina) do citoesqueleto, que, por sua vez, se liga, direta ou indiretamente, às proteínas, como α3β1 e MAGI-1, que interagem com proteínas expressadas pela membrana basal glomerular (MBG). α-act-4, α-actinina 4; α3β1, α3β1 integrina; α-DG, α-distroglicano; CD2-AP, proteína adaptadora que liga a nefrina e a podocina a proteínas intracelulares; FAT, protocaderina que organiza a polimerização da actina; MAGI-1, proteíno-guanilatociclase, associada à membrana; NHERF-2, fator regulador 2 do trocador Na^+-H^+; P, paxilina; P-Cad, P-caderina; Synpo, sinaptopodina; T, talina; V, vinculina; Z, zona de oclusão. (Adaptado de Mundel P, Shankland SJ: J Am Soc Nephrol 13:3005, 2002.)

das arteríolas aferentes. O aumento da atividade simpática estimula a secreção de renina. As fibras nervosas também inervam o túbulo proximal, a alça de Henle, o túbulo distal e o ducto coletor; a ativação desses nervos estimula a reabsorção de Na^+, por esses segmentos do néfron.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

As ações coordenadas dos diversos segmentos do néfron as quantidades de cada substância na urina. Isso representa três processos gerais: (1) filtração glomerular; (2) reabsorção da substância do líquido tubular de volta ao sangue; e (3) (em alguns casos) secreção da substância do sangue para o líquido tubular. A primeira etapa na formação da urina pelos rins é a produção de ultrafiltrado de plasma, pelo glomérulo. O processo de filtração glomerular e a regulação da IFG e do FSR serão discutidos mais adiante. Na próxima seção, apresentaremos o conceito de depuração (*clearance*) renal, que constitui a base teórica para a medida da IFG e do FSR. A reabsorção e a secreção serão discutidas em capítulos subsequentes.

Depuração Renal

O conceito de **depuração** renal se baseia no princípio de Fick (*i. e.*, princípio do balanço de massa, ou conservação de massa). A Figura 32-12 ilustra os diversos fatores necessários para descrever as relações do balanço de massa no rim. A artéria renal é a única fonte de entrada no rim, e a veia renal e o ureter constituem as únicas vias de saída. A seguinte equação define a relação do balanço de massa:

● **Equação 32-1**

$$P_x^a \times FPR^a = (P_x^v \times FPR^v) + (U_x \times \dot{V})$$

onde

P_x^a e P_x^v são as concentrações da substância x no plasma da artéria e da veia renal, respectivamente
FPR^a e FPR^v são as intensidades do **fluxo plasmático renal** na artéria e na veia, respectivamente
U_x é a concentração da substância × na urina
$\dot{V}$ é o fluxo urinário

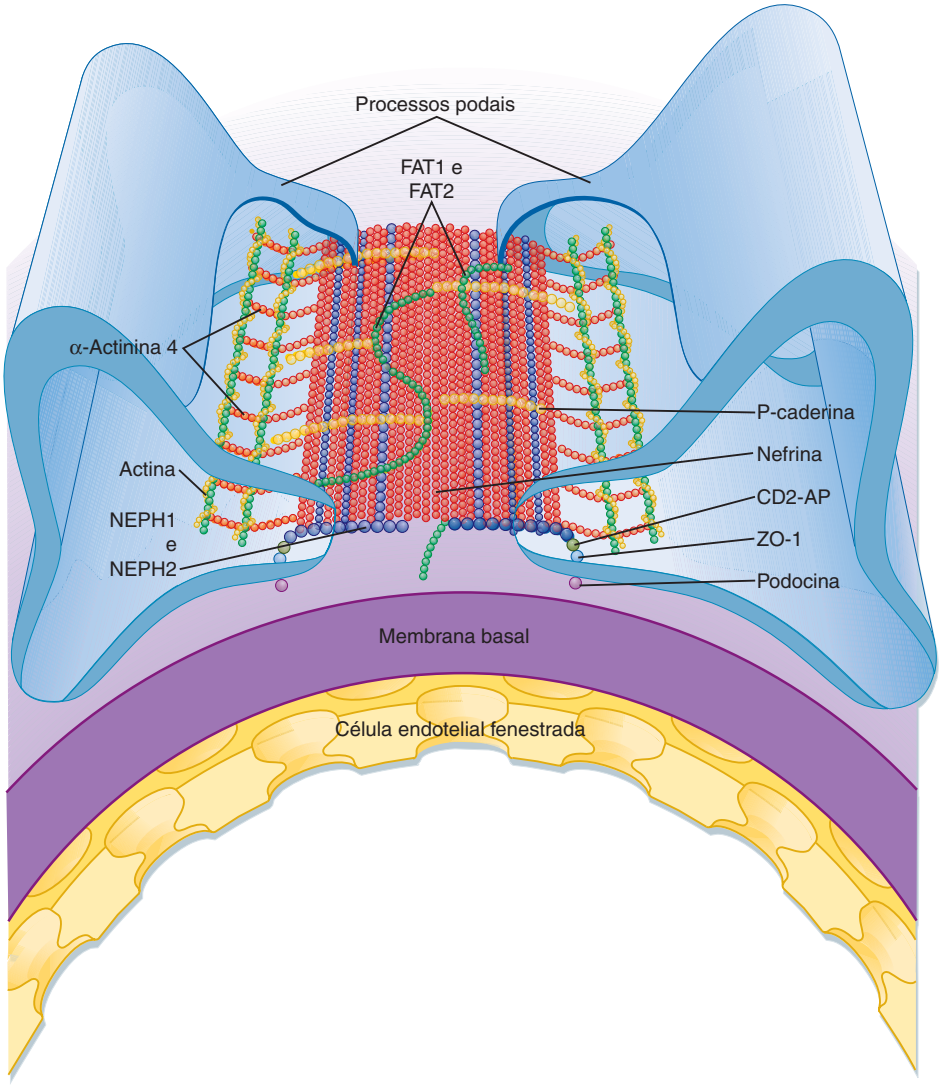
Essa relação permite quantificar a quantidade da substância × excretada na urina, em relação à quantidade devolvida à circulação sistêmica, pelo sangue venoso renal. Assim, para qualquer substância que não seja nem sintetizada nem metabolizada, a quantidade que entra nos rins é igual à que sai dos rins pela urina, somada à que sai dos rins pelo sangue venoso.

O princípio de depuração renal enfatiza a função excretória dos rins; considera somente a intensidade da excreção da substância na urina, e não a intensidade de seu retorno à circulação sistêmica, pela veia renal. Portanto, em relação ao balanço de massa (Equação 32-1), a excreção urinária da substância x ($U_x \times \dot{V}$) é proporcional à concentração plasmática da substância × (P_x^a):

● **Equação 32-2**

$$P_x^a \propto U_x \times \dot{V}$$

Para que possamos relacionar a excreção urinária da substância × à sua concentração plasmática na artéria renal precisamos determinar a intensidade de remoção



● **Figura 32-11.** Visão geral das principais proteínas que formam o diafragma da fenda. A nefrina (em vermelho) de processos podais opostos se interdigita, no centro da fenda. Na fenda, a nefrina interage com NEPH1 e NEPH2 (*azul*), FAT1 e FAT2 (*verde*) e P-caderina. Os domínios intracelulares da nefrina, NEPH1 e NEPH2, interagem com a podocina e a CD2-AP, que conectam essas proteínas do diafragma da fenda com ZO-1, α-actinina 4 e actina. (Modificado de Tryggvason K et al: N Engl J Med 354:1387, 2006.)

dessa substância do plasma pelos rins. Essa intensidade de remoção é chamada de depuração (D_x).

● Equação 32-3

$$P_x^a \times D_x = U_x \times \dot{V}$$

Se reescrevermos a Equação 32-3 e presumirmos que a concentração da substância x no plasma da artéria renal (P_x^a), é idêntica à sua concentração em amostra de sangue colhida em qualquer vaso periférico, obtemos a seguinte relação:

● Equação 32-4

$$D_x = \frac{U_x \times \dot{V}}{P_x^a}$$

A depuração é medida em volume/tempo, representando o volume que ficou inteiramente livre da substância que foi removida e excretada na urina, por unidade de tempo. Podemos ilustrar melhor esse último conceito com o seguinte exemplo: se uma substância está presente na urina na concentração de 100 mg/mLl e o fluxo urinário é de 1 mL/min, podemos calcular a intensidade da excreção de tal substância dessa forma:

● Equação 32-5

$$\text{Taxa de excreção} = U_x \times \dot{V} = 100\ \text{mg/mL} \times 1\ \text{mL/min} = 100\ \text{mg/min}$$

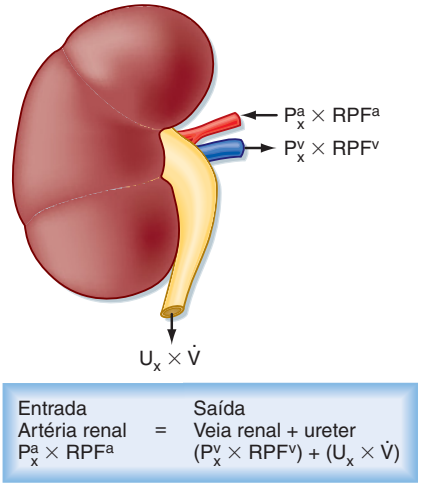
Se essa substância está presente no plasma na concentração de 1 mg/mL, sua depuração, segundo a Equação 32-4 é a seguinte:

● Equação 32-6

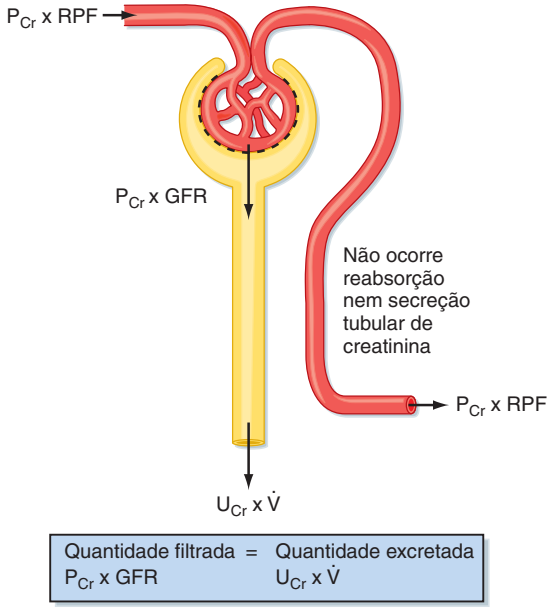
$$D_x = \frac{U_x \times \dot{V}}{P_x^a} = \frac{100\ \text{mg/min}}{1\ \text{mg/ml}} = 100\ \text{ml/min}$$

Em outras palavras, 100 mL de plasma serão completamente depurados da substância × por minuto. A definição da depuração como o volume de plasma que se vê inteiramente livre da substância por unidade de tempo é algo enganadora, pois não se trata de volume real de plasma; na verdade, é volume idealizado.* O conceito de depuração é importante, porque pode ser usado para medir a IFG e o FSR e determinar se a substância é reabsorvida ou secretada, ao longo do néfron.

*A maior parte das substâncias depuradas do plasma só é removida e excretada parcialmente a cada passagem pelos rins.



● **Figura 32-12.** Relações do balanço de massa no rim. As definições das siglas se encontram no texto.



● **Figura 32-13.** Processamento renal da creatinina. A creatinina é filtrada, livremente, através do glomérulo e podemos considerar, aproximadamente, que não é reabsorvida, secretada nem metabolizada pelo néfron. Observe que a creatinina que entra no rim, pela artéria renal, não é filtrada completamente pelo glomérulo (normalmente, 15% a 20% da creatinina plasmática é filtrada). A porção que não é filtrada retorna à circulação sistêmica pela veia renal. P_{Cr}, concentração plasmática de creatinina; FPR, fluxo plasmático renal; U_{cr}, concentração urinária de creatinina; $\dot{V}$, fluxo urinário.

Intensidade da Filtração Glomerular

A IFG é igual à soma das intensidades da filtração de todos os néfrons funcionantes. Portanto, é índice da função renal. Queda na IFG geralmente representa a progressão de doença renal; já seu retorno a valores elevados, em geral, sugere recuperação. Assim, para que possamos avaliar a gravidade e a evolução de doença renal, é fundamental conhecermos a IFG do paciente.

A creatinina é produto do metabolismo da creatina na musculatura esquelética, podendo ser usada para medir a IFG.** É filtrada livremente pelo glomérulo para o espaço de Bowman, e podemos considerar, a princípio, que não é reabsorvida, secretada nem metabolizada pelas células do néfron. Portanto, a quantidade de creatinina excretada na urina por minuto equivale à quantidade de creatinina filtrada pelo glomérulo a cada minuto (Fig. 32-13):

● **Equação 32-7**

$$\text{Quantidade filtrada} = \text{Quantidade excretada}$$
$$\text{IFG} \times P_{Cr} = U_{Cr} \times \dot{V}$$

onde

P_{Cr} = concentração plasmática de creatinina
U_{Cr} = concentração urinária de creatinina
$\dot{V}$ = fluxo urinário

Se resolvermos a Equação 32-7 para a IFG,

● **Equação 32-8**

$$GFR = \frac{U_{Cr} \times \dot{V}}{P_{Cr}}$$

Essa equação é semelhante à da depuração (Equação 32-4). Portanto, podemos utilizar a depuração da creatinina para medir a IFG. A intensidade da depuração é expressa em volume/tempo, representando o volume que ficou inteiramente livre da substância removida e excretada na urina, por unidade de tempo.

**Sob condições experimentais, a IFG geralmente é medida com inulina, uma polifrutose (PM ≈5.000). Mas, a inulina não é produzida pelo organismo, devendo ser infundida. Portanto, não é utilizada na maioria das situações clínicas.

NA CLÍNICA

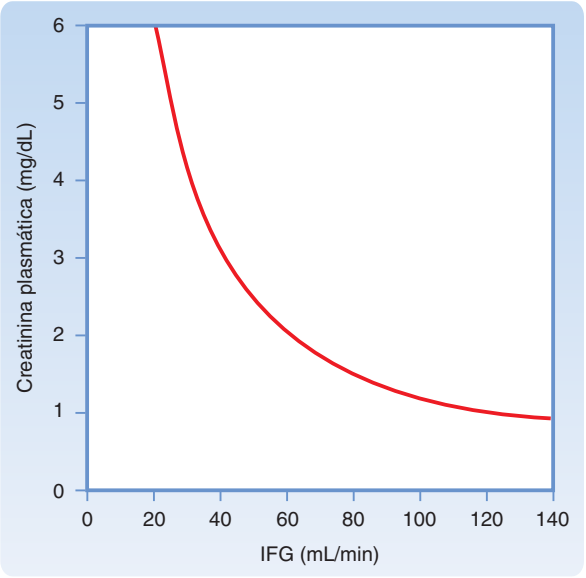
A **creatinina** é usada para avaliar a IFG na prática clínica. É sintetizada com intensidade relativamente constante, e a quantidade produzida é proporcional à massa muscular. No entanto, a creatinina não é perfeita para a medida da IFG, pois pequena quantidade dessa substância é secretada pelo sistema secretor de cátions orgânicos do túbulo proximal (Capítulo 33). O erro introduzido por esse componente secretor se aproxima de 10%. Assim, a quantidade de creatinina excretada na urina excede em 10% a que seria esperada unicamente pela filtração. Porém, o método usado para medir a concentração de creatinina plasmática (P_{Cr}) superestima o valor verdadeiro em 10%. Consequentemente, os dois erros cancelam um ao outro, e, na maior parte das situações clínicas, a depuração da creatinina constitui medida razoavelmente precisa da IFG.

A creatinina não é a única substância que pode ser usada para medir a IFG. Qualquer substância que preencha os seguintes critérios serve como marcador adequado para a medida da IFG. A substância:

1. Deve ser livremente filtrada pelo glomérulo, para o espaço de Bowman
2. Não deve ser reabsorvida, nem secretada, pelo néfron
3. Não deve ser metabolizada nem produzida pelo rim
4. Não deve alterar a IFG

NA CLÍNICA

Queda na IFG pode ser o primeiro e o único sinal de doença renal. Portanto, é importante medirmos a IFG sempre que suspeitamos de doença renal. Perda de 50% dos néfrons funcionantes reduz a IFG em apenas 25% aproximadamente. A queda na IFG não é de 50% porque os néfrons restantes compensam a perda. Em virtude da dificuldade de se medir a IFG, a função renal costuma ser avaliada, na prática clínica, pela medida da P_{Cr}, que é inversamente proporcional à IFG (Fig. 32-14). Entretanto, como mostra a Figura 32-14, a IFG deve cair, consideravelmente, até que possamos detectar diminuição da P_{Cr}, no ambiente clínico. Por exemplo, com queda de 120 para 100 mL/min na IFG corresponde a aumento da P_{Cr} de 1,0 a 1,2 mg/dL. Isso não parece ser variação significativa na P_{Cr}, mas a IFG, de fato, diminuiu por quase 20%.



● **Figura 32-14.** Relação entre a IFG e a [creatinina] plasmática (P_{Cr}). A quantidade de creatinina filtrada é igual à excretada; portanto, IFG × P_{Cr} = U_{Cr} × $\dot{V}$. Como a produção de creatinina é constante, a excreção deve ser constante para que se mantenha o balanço da creatinina. Portanto, se a IFG cair de 120 para 60 mL/min., a P_{Cr} deve aumentar de 1 para 2 mg/dL para que a filtração de creatinina e sua excreção sejam iguais à intensidade de sua produção.

Nem toda creatinina (ou qualquer outra substância usada para medir a IFG) que entra no rim pelo plasma da artéria renal é filtrada pelo glomérulo. Da mesma forma, nem todo plasma que entra nos rins é filtrado. Embora, praticamente, todo o plasma que penetra nos rins pela artéria renal passe pelo glomérulo, quase 10% não o faz. A porção de plasma filtrado é chamada **fração de filtração,** sendo determinada como:

● **Equação 32-9**

$$\text{Fração de filtração} = \frac{\text{IFG}}{\text{FSR}}$$

Em condições normais, a fração de filtração tem valor médio de 0,15 a 0,20, ou seja, somente 15% a 20% do plasma que entra no glomérulo é, de fato, filtrado. Os 80% a 85% restantes seguem pelos capilares glomerulares para as arteríolas eferentes e os capilares peritubulares. Por fim, são devolvidos à circulação sistêmica, pela veia renal.

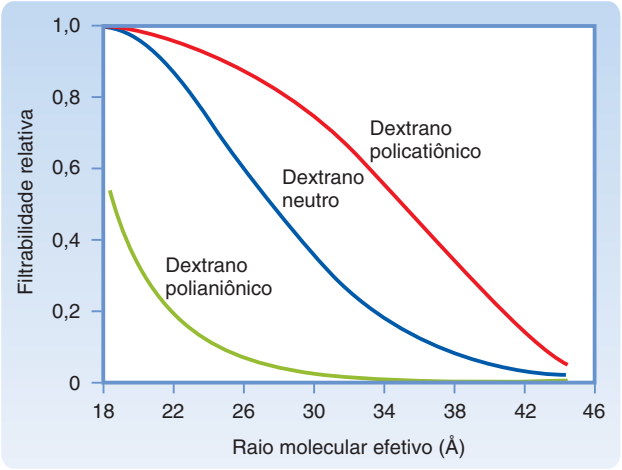
FILTRAÇÃO GLOMERULAR

A primeira etapa na formação da urina pelos rins é a ultrafiltração do plasma pelo glomérulo. Em adultos normais, a IFG varia de 90 a 140 mL/min, nos homens, e de 80 a 125 mL/min, nas mulheres. Portanto, os glomérulos filtram até 180 L de plasma a cada 24 horas. O ultrafiltrado plasmático é desprovido de elementos celulares (*i. e.*, eritrócitos, leucócitos e plaquetas) e, praticamente, não contém proteínas. A concentração de sais e moléculas orgânicas, como a glicose e os aminoácidos, é semelhante no plasma e no ultrafiltrado. A ultrafiltração pelos capilares glomerulares é impulsionada pelas forças de Starling; variações nessas forças alteram a IFG. A IFG e o FPR, normalmente, são mantidos dentro de faixas muito estreitas devido ao fenômeno chamado autorregulação. Nas próximas seções, analisaremos a composição do filtrado glomerular, a dinâmica de sua formação e a relação entre o FPR e a IFG. Além disso, discutiremos os fatores que contribuem para a autorregulação e para a regulação da IFG e do FPR.

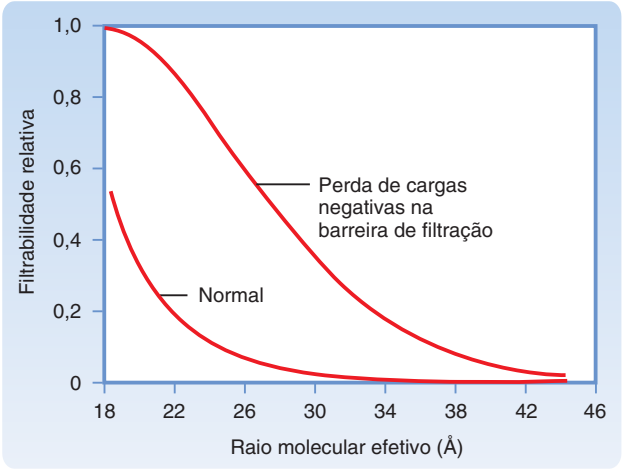
Determinantes da Composição do Ultrafiltrado

A barreira de filtração glomerular determina a composição do ultrafiltrado plasmático, restringindo a filtração de moléculas com base em seu tamanho e carga elétrica (Fig. 32-15). Em geral, moléculas neutras, com raio menor que 20 Å, são filtradas livremente, moléculas com mais de 42 Å não são filtradas, e moléculas com raios entre 20 e 42 Å são filtradas em graus variáveis. Por exemplo, a albumina plasmática, proteína, com raio molecular efetivo de 35,5 Å, é pouco filtrada. Como a albumina filtrada normalmente, é reabsorvida com avidez pelo túbulo proximal, na prática, não se nota albumina na urina.

A Figura 32-15 ilustra o modo como a carga elétrica afeta a filtração de macromoléculas (p. ex., dextranos) pelo glomérulo. Os dextranos compõem família de polissacarídeos exógenos, fabricados em diversos pesos moleculares. Podem ser eletricamente neutros ou ter cargas negativas (polianiônicos) ou positivas (policatiônicos). À medida que o tamanho (*i. e.*, raio molecular efetivo) da molécula de dextrano aumenta, sua intensidade de filtração diminui. Para qualquer raio molecular, as moléculas catiônicas são filtradas com mais facilidade que as aniônicas. A menor intensidade de filtração de moléculas aniônicas se explica pela presença de glicoproteínas com cargas negativas na superfície de todos os componentes da barreira de filtração glomerular. Essas glicoproteínas com carga repelem moléculas de carga semelhante. Como a maior parte das proteínas plasmáticas tem carga negativa, as cargas negativas da barreira de filtração restringem a filtração de proteínas, com raio molecular de 20 a 40 Å ou mais.



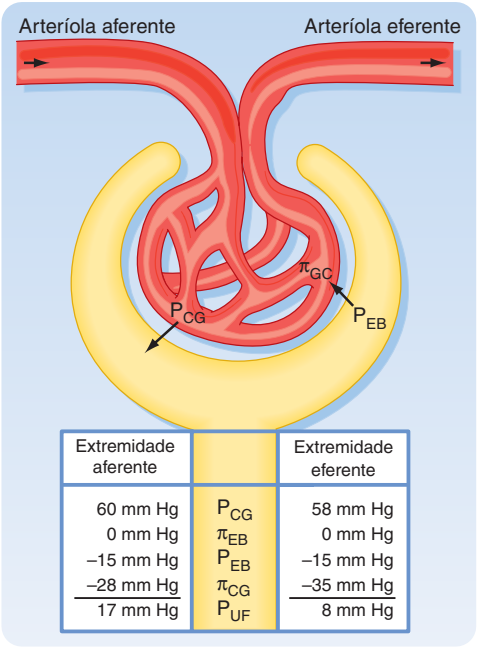
● **Figura 32-15.** Influência do tamanho e da carga elétrica do dextrano em sua filtração. Valor igual a 1 indica que a substância é filtrada livremente, enquanto valor igual a zero indica que não é filtrada. A filtração de dextranos de tamanhos aproximados entre 20 e 42 Å depende da carga. Dextranos maiores que 42 Å não são filtrados independentemente da carga, e dextranos policatiônicos e neutros menores que 20 Å são filtrados livremente. As principais proteínas plasmáticas são a albumina e as imunoglobulinas. Como os raios moleculares efetivos da IgG (53 Å) e da IgM (> 100 Å) são maiores que 42 Å, essas proteínas não são filtradas. Embora o raio molecular efetivo da albumina seja de 35 Å, é proteína polianiônica, portanto não cruza, significativamente, a barreira de filtração.



● **Figura 32-16.** A redução das cargas negativas da parede glomerular resulta na filtração de proteínas com base, somente em seu tamanho. Nessa situação, a filtração relativa das proteínas depende apenas de seu raio molecular. Da mesma forma, a excreção de proteínas polianiônicas (20 a 42 Å) na urina aumenta, pois mais proteínas desse tamanho serão filtradas.

NA CLÍNICA

A Figura 32-16 ilustra a importância das cargas negativas na barreira de filtração, restringindo a filtração das proteínas plasmáticas. A remoção dessas cargas negativas faz com que as proteínas sejam filtradas somente com base em seu raio molecular efetivo. Nessa situação, para qualquer raio molecular entre aproximadamente 20 e 42 Å, a filtração de proteínas polianiônicas será maior do que a observada no estado normal (no qual a barreira de filtração tem cargas aniônicas). Em muitas doenças glomerulares, ocorre redução nas cargas negativas da barreira de filtração, em virtude de danos imunológicos e de inflamação. Isso provoca aumento da filtração de proteínas, que aparecem na urina **(proteinúria).**



● **Figura 32-17.** Capilar glomerular idealizado e as forças de Starling, ao longo de seu curso. O coeficiente de reflexão (σ) para as proteínas, ao longo do capilar glomerular, é de 1. P_{EB}, pressão hidrostática no espaço de Bowman; P_{CG}, pressão hidrostática no capilar glomerular; P_{UF}, pressão resultante de ultrafiltração; π_{EB}, pressão oncótica no espaço de Bowman; π_{CG}, pressão oncótica no capilar glomerular. Os sinais negativos para P_{EB} e π_{CG} indicam que essas forças se opõem à formação do filtrado glomerular.

Dinâmica da Ultrafiltração

As forças responsáveis pela filtração glomerular do plasma são as mesmas presentes em todos os leitos capilares. A ultrafiltração ocorre porque as forças de Starling (*i. e.*, pressão hidrostática e pressão oncótica) impulsionam o líquido da luz dos capilares glomerulares através da barreira de filtração, para o espaço de Bowman (Fig. 32-17). A pressão hidrostática do capilar glomerular (P_{CG}) está orientada para promover o movimento de líquido do capilar glomerular para o espaço de Bowman. Como o coeficiente de reflexão (σ) das proteínas pelo capilar glomerular é essencialmente igual a 1, o ultrafiltrado glomerular é desprovido de proteínas, e a pressão oncótica do espaço de Bowman (π_{EB}) se aproxima de zero. Portanto, a P_{CG} é a única força que favorece a filtração. A pressão hidrostática no espaço de

Bowman (P_{EB}) e a pressão oncótica do capilar glomerular (π_{CG}) se opõem à filtração.

Como ilustrado na Figura 32-17, existe uma pressão efetiva de ultrafiltração (P_{UF}) de 17 mmHg na extremidade aferente do glomérulo; já na extremidade eferente, seu valor é de 8 mmHg (onde $P_{UF} = P_{CG} - P_{EB} - \pi_{CG}$). É importante frisarmos dois pontos adicionais com relação às forças de Starling e a essa variação da pressão. Em primeiro lugar, a P_{CG} diminui ligeiramente ao longo do capilar, devido à resistência ao fluxo, causada pelo comprimento do capilar. Em segundo, a π_{CG} aumenta ao longo do capilar glomerular. Como a água é filtrada e as proteínas continuam no capilar glomerular, aumenta a concentração de proteínas no capilar, e também a π_{CG}.

A IFG é proporcional à soma das forças de Starling existentes através dos capilares $[(P_{CG} - P_{EB}) - \sigma(\pi_{CG} - \pi_{EB})]$, multiplicada pelo coeficiente de ultrafiltração (K_f). Ou seja,

● Equação 32-10

$$IFG = K_f[(P_{CG} - P_{EB}) - \sigma(\pi_{CG} - \pi_{EB})]$$

K_f é o produto da permeabilidade intrínseca do capilar glomerular pela área de superfície glomerular disponível para a filtração. A intensidade da filtração glomerular é, consideravelmente, maior nos capilares glomerulares, que nos sistêmicos, principalmente, porque o K_f é cerca de 100 vezes maior nos capilares glomerulares. Além disso, a P_{CG} é em torno de duas vezes maior que a pressão hidrostática nos capilares sistêmicos.

NA CLÍNICA

Na maior parte das vezes, a redução da IFG em estados patológicos se deve a reduções no K_f, devido à perda de superfície de filtração. A IFG também se altera devido a alterações da P_{CG}, da π_{CG} e da P_{EB}.

1. Alterações do K_f: Aumentos do K_f aumentam a IFG, enquanto reduções no K_f a diminuem. Algumas doenças renais reduzem o K_f, diminuindo o número de glomérulos filtrantes (*i. e.*, menor superfície). Alguns fármacos e hormônios que dilatam as arteríolas glomerulares também aumentam o K_f. Da mesma forma, fármacos e hormônios que contraem as arteríolas glomerulares também reduzem o K_f.
2. Alterações da P_{CG}: Com menor perfusão renal, a IFG declina, pois a P_{CG} cai. Como já discutido, a redução da P_{CG} é causada pelo declínio da pressão arterial renal, pelo aumento da resistência da arteríola aferente ou pela diminuição da resistência da arteríola eferente.
3. Mudanças da π_{CG}: Existe relação inversa entre a π_{CG} e a IFG. Alterações da π_{CG} resultam de variação na síntese de proteínas fora dos rins. Além disso, a perda de proteínas, na urina, causada por muitas doenças renais, pode levar à diminuição da concentração plasmática de proteínas e, portanto, da π_{CG}.
4. Alterações da P_{EB}: O aumento da P_{EB} reduz a IFG, enquanto a diminuição da P_{EB} aumenta a IFG. A obstrução aguda do trato urinário (p. ex., quando um cálculo renal oclui o ureter) aumenta a P_{EB}.

A IFG pode ser alterada modificando-se o K_f ou qualquer uma das forças de Starling. Em pessoas normais, a IFG é regulada por alterações da P_{CG}, mediadas, principalmente, por alterações na resistência das arteríolas aferente ou eferente. A P_{CG} pode ser afetada por três maneiras:

1. Variações da resistência da arteríola aferente: redução da resistência aumenta a P_{CG} e a IFG, e aumento da resistência as reduz.
2. Variações da resistência da arteríola eferente: a redução da resistência reduz a P_{CG} e a IFG, e aumento da resistência as eleva.
3. Variações da pressão arteriolar renal: aumento da pressão arterial aumenta, transitoriamente, a P_{CG} (o que eleva a IFG), enquanto redução da pressão arterial diminui, transitoriamente, a P_{CG} (o que reduz a IFG).

FLUXO SANGUÍNEO RENAL

O fluxo sanguíneo pelos rins executa diversas funções importantes, entre elas:

1. Determina, indiretamente, a IFG
2. Modifica a intensidade da reabsorção de solutos e de água pelo túbulo proximal
3. Participa da concentração e da diluição da urina
4. Fornece O_2, nutrientes e hormônios às células do néfron e devolve o CO_2, bem como o líquido e os solutos reabsorvidos à circulação geral
5. Transporta substratos que serão excretados na urina.

Podemos representar o fluxo sanguíneo por qualquer órgão, pela seguinte equação:

● Equação 32-11

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

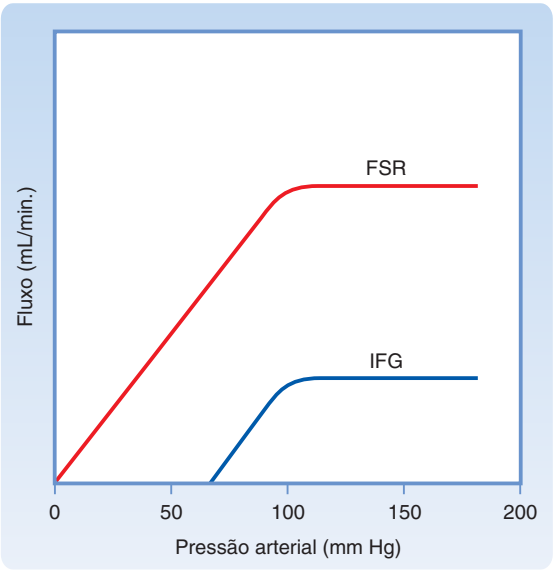
onde
Q = fluxo sanguíneo
ΔP = pressão arterial média subtraída pela pressão venosa do órgão
R = resistência ao fluxo através do órgão

Da mesma forma, o FSR é igual à diferença de pressão entre a artéria e a veia renal, dividida pela resistência vascular renal:

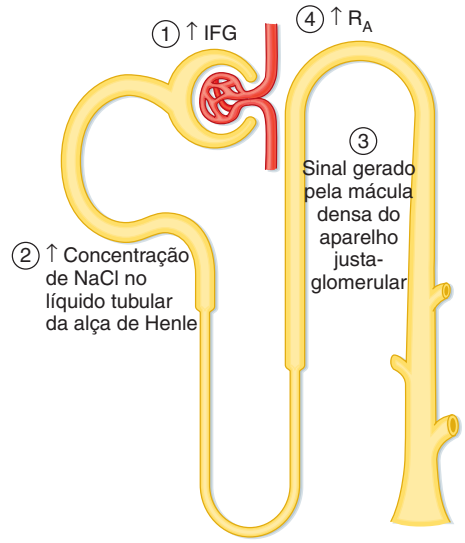
● Equação 32-12

$$FSR = \frac{\text{Pressão aórtica} - \text{Pressão venosa renal}}{\text{Resistência vascular renal}}$$

As arteríolas aferentes e eferentes e as artérias interlobulares são os principais vasos de resistência dos rins, determinando, dessa forma, a resistência vascular renal. Assim como na maioria dos órgãos, os rins regulam seu fluxo sanguíneo, ajustando a resistência vascular, em resposta às alterações da pressão arterial. Como mostrado na Figura 32-18, esses ajustes são tão precisos que o fluxo sanguíneo permanece relativamente constante enquanto a pressão varia entre 90 e 180 mmHg. A IFG também é regulada ao longo dessa mesma faixa de pressões arteriais. O fenômeno pelo qual o FSR e a IFG se mantêm relativamente constantes, chamado **autorregulação,** é executado por modificações da resistência vascular, principalmente pelas arteríolas aferentes dos rins. Como a IFG e o FSR são regulados ao longo da mes-



● **Figura 32-18.** Relação entre a pressão arterial e o FSR e entre a pressão arterial e a IFG. A autorregulação mantém a IFG e o FSR relativamente constantes, enquanto a pressão arterial varia entre 90 e 180 mmHg.



● **Figura 32-19.** Retroalimentação tubuloglomerular. Aumento da IFG (1) aumenta a [NaCl] no líquido tubular da alça de Henle (2). O aumento da [NaCl] é detectado pela mácula densa e convertido em sinal (3) que eleva a resistência da arteríola aferente (R_A) (4), o que diminui a IFG. (Modificado de Cogan MG: Fluid and Electrolytes: Physiology and Pathophysiology. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1991.)

ma variação de pressões e como o FSR constitui importante determinante da IFG não é de surpreender que os mesmos mecanismos regulem ambos os fluxos.

A autorregulação do FSR e da IFG se dá por meio de dois mecanismos: um deles responde às alterações da pressão arterial, e o outro às alterações da [NaCl], no líquido tubular. Ambos regulam o tônus da arteríola aferente. O mecanismo sensível à pressão, chamado **mecanismo miogênico,** está relacionado à propriedade intrínseca da musculatura lisa vascular: a tendência a se contrair quando distendida. Da mesma forma, quando a pressão arterial se eleva e a arteríola aferente se distende, a musculatura lise se contrai. Como o aumento da resistência arteriolar contrabalança o aumento da pressão, o FSR e, portanto, a IFG permanecem constantes. (Isto é, o FSR é constante se $\Delta P/R$ se mantiver constante [Equação 32-11].)

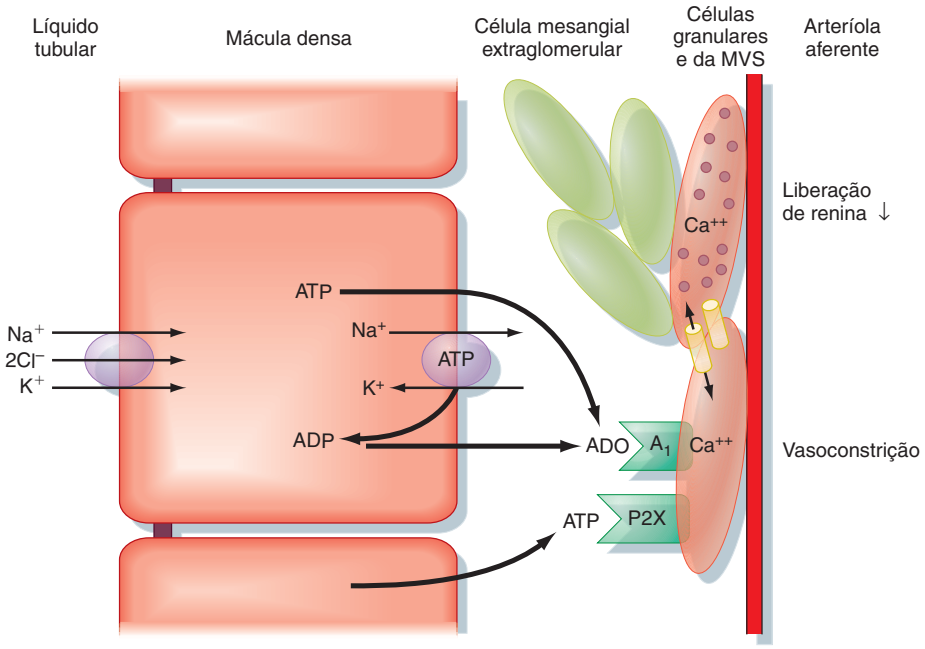
O segundo mecanismo responsável pela autorregulação da IFG e do FSR, conhecido como ***feedback* tubuloglomerular,** depende da [NaCl] (Fig. 32-19). Esse mecanismo envolve uma alça de *feedback* na qual a mácula densa do **aparelho justaglomerular,** afere a concentração de NaCl no líquido tubular (Fig. 32-20; ver também Fig. 32-5), convertendo-a em um ou mais sinais que afetam a resistência da arteríola aferente e, portanto, a IFG. Quando a IFG aumenta, elevando a [NaCl] no líquido tubular, mais NaCl penetra nas células da mácula densa, o que leva a aumento da formação e liberação de ATP e adenosina, um metabólito do ATP, por essas células, provocando a vasoconstrição da arteríola aferente. Essa vasoconstrição, por sua vez, faz com que a IFG retorne ao nível normal. Por sua vez, quando a IFG e a [NaCl] no líquido tubular diminuem, menos NaCl penetra nas células da mácula densa, reduzindo a produção e liberação de ATP e adenosina. A queda da [ATP] e [adenosina] causa a vasodilatação da arteríola aferente, normalizando a IFG. O NO, vasodilatador produzido pela mácula densa, atenua o *feedback* tubuloglomerular, enquanto a angiotensina II o estimula. Portanto, a mácula densa pode liberar vasoconstritores (p. ex., ATP e adenosina) e um vasodilatador (p. ex., NO) que executam ações opostas sobre a arteríola aferente. A produção e a liberação de vasoconstritores e vasodilatadores asseguram excelente controle sobre o *feedback* tubuloglomerular.

A Figura 32-20 também ilustra o papel da mácula densa no controle da secreção de renina, pelas células granulares da arteríola aferente. Esse aspecto da função do aparelho justaglomerular será considerado em mais detalhes no Capítulo 34.

Como os animais executam muitas atividades que podem alterar sua pressão arterial, é muito desejável que tenham mecanismos para manter o FSR e a IFG relativamente constantes, apesar dessas variações da pressão. Se a IFG e o FSR aumentam ou diminuem, rapidamente, em proporção às variações da pressão arterial, a excreção urinária de líquido e de solutos também se alteraria de súbito. Tais mudanças na excreção de água e solutos, sem alterações comparáveis na ingestão, alterariam o balanço hídrico e eletrolítico (a explicação para isso será dada no Capítulo 34). Da mesma forma, a autorregulação da IFG e do FSR atua como meio efetivo para desacoplar a função renal da pressão arterial, assegurando a constância da excreção de líquido e solutos.

É importante observar três aspectos ligados à autorregulação:

1. A autorregulação está ausente quando a pressão arterial cai abaixo de 90 mmHg.
2. A autorregulação não é perfeita; o FSR e a IFG, de fato, se alteram, ligeiramente, nas variações da pressão arterial.



● **Figura 32-20.** Mecanismo celular pelo qual aumento no fornecimento de NaCl para a mácula densa causa a vasoconstrição da arteríola aferente do mesmo néfron (*i. e.*, *feedback* tubuloglomerular). Aumento da IFG eleva a [NaCl] do líquido tubular da mácula densa. Isso, por sua vez, aumenta a absorção de NaCl pela membrana celular apical das células da mácula densa, por meio do simportador $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$ (NKCC2), o que leva à elevação da [ATP] e da [adenosina] (ADO). O ATP se liga a receptores P2X e a adenosina se liga a receptores de adenosina A_1 na membrana plasmática das células musculares lisas, que cercam a arteríola aferente; essas duas ligações provocam o aumento da [Ca^{++}] intracelular. O aumento da [Ca^{++}] induz a vasoconstrição da arteríola aferente, retornando assim a IFG ao nível normal. Observe que o ATP e a adenosina também inibem a liberação de renina, pelas células granulares da arteríola aferente. Isso, também, resulta de aumento da [Ca^{++}] intracelular, devido ao acoplamento elétrico das células granulares às da musculatura lisa vascular (MLV). Quando a IFG diminui, a [NaCl] do líquido tubular cai, assim como a absorção de NaCl pelas células da mácula densa. Isso, por sua vez, diminui a liberação de ATP e adenosina, o que reduz a [Ca^{++}] intracelular e, portanto, aumenta a IFG e estimula a liberação de renina pelas células granulares. Além disso, a menor entrada de NaCl nas células da mácula densa estimula a produção de PGE_2, o que também estimula a secreção de renina pelas células granulares. Como discutido em detalhes nos Capítulos 4 e 6, a renina aumenta a concentração plasmática de angiotensina II, hormônio que estimula a retenção de NaCl e água pelos rins. (Modificado de Persson AEG et al: Acta Physiol Scand 181:471, 2004.)

3. Apesar da autorregulação, o FSR e a IFG podem ser alterados por certos hormônios e por variações da atividade nervosa simpática (Tabela 32-1).

REGULAÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO RENAL E DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Diversos fatores e hormônios afetam a IFG e o FSR (Tabela 32-1). Como já discutido, o mecanismo miogênico e o *feedback* tubuloglomerular desempenham papéis fundamentais na manutenção da IFG e do FSR. Além disso, nervos simpáticos, angiotensina II, prostaglandinas, NO, endotelina, bradicinina, ATP e adenosina exercem importante controle sobre a IFG e o FSR. A Figura 32-21 ilustra o modo como as alterações da resistência das arteríolas aferente e eferente, mediadas por variações nos hormônios, citados na Tabela 32-1, modulam a IFG e o FSR.

Nervos Simpáticos

As arteríolas aferente e eferente são inervadas por neurônios simpáticos; no entanto, o tônus simpático é mínimo, quando o volume de líquido extracelular está normal (Capítulo 34). Os nervos simpáticos liberam norepifrina e dopamina, e a epinefrina circulante (que é uma catecolamina, como a norepinefrina e a dopamina) é secretada pela medula suprarrenal. A norepinefrina e a epinefrina causam vasoconstrição, ligando-se a adrenoceptores α_1, localizados, principalmente, nas arteríolas aferentes. A ativação de adrenoceptores α_1 reduz a IFG e o FSR. A desidratação ou fortes estímulos emocionais, como o medo e a dor, ativam os nervos simpáticos e reduzem a IFG e o FSR.

A **renalase,** um hormônio metabolizador de catecolaminas, produzido pelos rins, facilita a degradação dessas substâncias.

Angiotensina II

A angiotensina II é produzida localmente nos rins e também de forma sistêmica. Ela contrai as arteríolas aferente e eferente* e reduz a IFG e o FSR. A Figura 32-22 ilustra o modo como a norepinefrina, a epinefrina e a angiotensina II atuam, em conjunto, para reduzir a IFG

*A arteríola eferente é mais sensível à angiotensina II que a arteríola aferente. Portanto, em baixas concentrações de angiotensina II, a constrição da arteríola eferente predomina, e a IFG e o FSR caem proporcionalmente. No entanto, nas altas concentrações de angiotensina II ocorre a constrição de ambas as arteríolas, portanto a IFG e o FSR não caem proporcionalmente (Fig. 32-20).

NO NÍVEL CELULAR

O ***feedback* tubuloglomerular** (FTG) está ausente em camundongos que não expressam o receptor de adenosina (A_1). Isso ressalta a importância da adenosina na sinalização do *feedback* tubuloglomerular. Foi demonstrado que quando a IFG aumenta, causando o aumento da concentração de NaCl no líquido tubular, que chega à mácula densa, mais NaCl entra nas células, através do simportador $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$ (NKCC2), localizado na membrana plasmática apical (Fig. 32-20). O aumento da [NaCl] intracelular, por sua vez, estimula a liberação de ATP, pelos canais iônicos condutores de ATP, localizados na membrana basolateral das células da mácula densa. Além disso, também aumenta a produção de adenosina. Esta se liga aos receptores A_1, e o ATP se liga aos receptores P2X, localizados na membrana plasmática das células musculares lisas da arteríola aferente. Ambos os hormônios aumentam a [Ca^{++}] intracelular, causando a vasoconstrição da arteríola aferente e, portanto, a redução da IFG. Embora a adenosina seja vasodilatadora, na maior parte dos leitos vasculares, atua como constritor da arteríola aferente nos rins.

NA CLÍNICA

Pessoas com **estenose da artéria renal** (estreitamento da luz da artéria), causada por aterosclerose, por exemplo, podem ter aumento sistêmico da pressão arterial, mediado pela estimulação do sistema renina-angiotensina (Capítulo 34). A pressão na região da artéria renal, proximal à estenose, aumenta, mas a pressão na região distal à estenose se mantém normal ou diminuída. A autorregulação é importante na manutenção do FSR, da P_{CG} e da IFG, em presença dessa estenose. A administração de fármacos para reduzir a pressão arterial sistêmica também diminui a pressão distal à estenose; e com isso, o FSR, a P_{CG} e a IFG diminuem.

NA CLÍNICA

A **hemorragia** reduz a pressão arterial, ativando os nervos simpáticos que inervam os rins pelo reflexo barorreceptor (Fig. 32-22). A norepinefrina causa intensa vasoconstrição das arteríolas aferente e eferente, reduzindo a IFG e o FSR. O aumento de atividade simpática também aumenta a liberação de epinefrina e angiotensina II, causando maior vasoconstrição e a redução do FSR. O aumento da resistência vascular, dos rins e de outros leitos vasculares, aumenta a resistência periférica total. Com isso, a pressão arterial tende a aumentar (pressão arterial = débito cardíaco dividido por resistência periférica total), contrabalançando a queda de pressão provocada pela hemorragia. Assim, esse sistema atua para preservar a pressão arterial, à custa da manutenção dos valores normais da IFG e do FSR.

e o FSR e, assim, aumentar a pressão arterial e o volume do líquido extracelular, como ocorreria durante hemorragia.

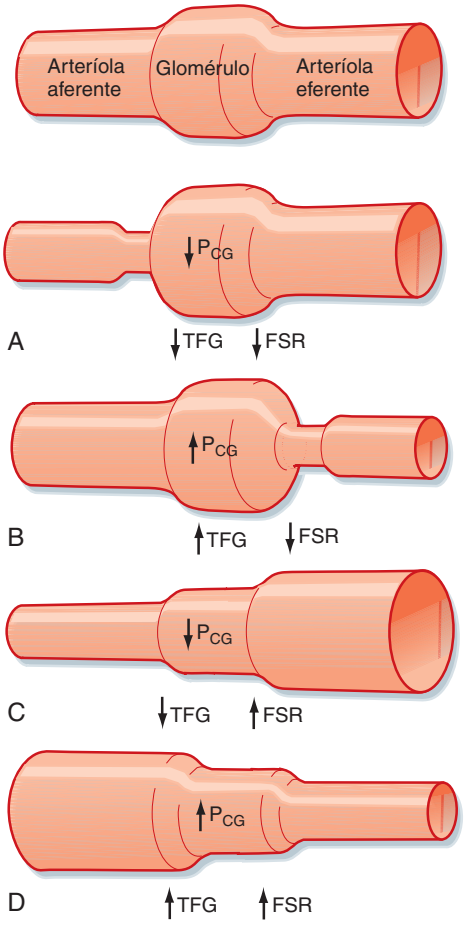
Prostaglandinas

As prostaglandinas não desempenham função muito importante na regulação do FSR, em pessoas saudáveis em repouso. Entretanto, durante condições patológicas, como hemorragia, os rins produzem prostaglandinas (PGI_2, PGE_1 e PGE_2) localmente, o que provoca aumento do FSR, sem alterar a IFG. As prostaglandinas aumentam o FSR por mitigarem os efeitos vasoconstritores dos nervos simpáticos e da angiotensina II. Esse efeito é importante, por impedir a ocorrência de vasoconstrição intensa e potencialmente lesiva, o que poderia levar à isquemia renal. A síntese de prostaglandinas é estimulada pela desidratação e pelo estresse (p. ex., cirurgia, anestesia), pela angiotensina II e pelos nervos simpáticos. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como a aspirina e o ibuprofeno, inibem a síntese de prostaglandinas. Assim, a administração de tais fármacos durante a isquemia renal e o choque hemorrágico é contraindicada, pois, por bloquearem a produção

Tabela 32-1. Principais Hormônios que Influenciam a Taxa de Filtração Glomerular e o Fluxo Sanguíneo Renal

	Estímulo	Efeito sobre a IFG	Efeito sobre o FSR
Vasoconstritores			
Nervos simpáticos	↓ VLEC	↓	↓
Angiotensina II	↓ VLEC	↓	↓
Endotelina	↑ Estiramento, A-II, bradicinina, epinefrina, ↓ VLEC	↓	↓
Vasodilatadores			
Prostaglandinas (PGE_1, PGE_2, PGI_2)	↓ VLEC, ↑ estresse de cisalhamento, A-II	Não muda/↑	↑
Óxido nítrico (NO)	↑ Estresse de cisalhamento, acetilcolina, histamina, bradicinina, ATP	↑	↑
Bradicinina	↑ Prostaglandinas, ↓ ECA	↑	↑
Peptídeos natriuréticos (PNA, PNE)	↑ VLEC	↑	Não muda

A-II, angiotensina II; VLEC, volume do líquido extracelular.



● **Figura 32-21.** Relação entre alterações seletivas na resistência da arteríola aferente ou da arteríola eferente sobre a IFG e o FSR. A constrição da arteríola aferente ou da eferente aumenta a resistência, e, conforme a Equação 32-11 (Q = ÄP/R), aumento da resistência (R) diminui o fluxo (Q) (*i. e.*, o FSR). A dilatação da arteríola aferente ou da eferente aumenta o fluxo (*i. e.*, o FSR). A constrição da arteríola aferente **(A)** diminui a P_{CG}, pois fração menor da pressão arterial é transmitida ao glomérulo, reduzindo, assim, a IFG. Por sua vez, a constrição da arteríola eferente **(B)** eleva a P_{CG}, aumentando, dessa forma, a IFG. A dilatação da arteríola eferente **(C)** diminui a P_{CG} e, portanto, a IFG. A dilatação da arteríola aferente **(D)** aumenta a P_{CG}, pois uma maior fração da pressão arterial é transmitida ao glomérulo, aumentando assim a IFG. (Modificado de Rose BD, Rennke KG: Renal Pathophysiology: The Essentials. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.)

de prostaglandinas, reduzem o FSR e aumentam a isquemia renal. As prostaglandinas desempenham importante função na manutenção da IFG e do FSR, à medida que a idade da pessoa aumenta. Da mesma forma, os AINEs podem reduzir, significativamente, a IFG e o FSR, em pessoas idosas.

Óxido Nítrico

O NO, o fator de relaxamento derivado do endotélio, é importante vasodilatador, em condições basais, contrabalançando a vasoconstrição provocada pela angiotensina II e pelas catecolaminas. Quando ocorre aumento do fluxo, as células endoteliais das arteríolas são submetidas a maiores forças de cisalhamento, o que aumenta a produção de NO. Além disso, diversos hormônios vasoativos, como a acetilcolina, a histamina, a bradicinina e o ATP, facilitam a liberação de NO, pelas células endoteliais. O aumento da produção de NO provoca dilatação das arteríolas aferente e eferente dos rins. Enquanto níveis elevados de NO reduzem a resistência periférica total, a inibição da produção de NO aumenta a resistência periférica total.

NA CLÍNICA

Pessoas com **diabetes melito** e **hipertensão** apresentam produção anormal de NO. A produção renal excessiva de NO, no diabetes, pode ser responsável pela hiperfiltração glomerular (*i. e.*, aumento da IFG) e por lesões aos glomérulos, problemas característicos dessa doença. Os níveis elevados de NO aumentam a pressão capilar glomerular, devido à queda da resistência da arteríola aferente. Acredita-se que a hiperfiltração resultante cause lesões glomerulares. A resposta normal ao aumento da ingestão dietética de sal inclui o estímulo da produção renal de NO, que resulta em aumento da pressão arterial. Porém, em algumas pessoas, a produção de NO pode não aumentar, adequadamente, em resposta à elevação da ingestão de sal, o que resulta num aumento da pressão arterial.

Endotelina

A endotelina é um potente vasoconstritor secretado pelas células endoteliais dos vasos renais, células mesangiais e células do túbulo distal, em resposta à angiotensina II, à bradicinina, à epinefrina e ao estresse de cisalhamento. A endotelina causa intensa vasoconstrição das arteríolas aferente e eferente, reduzindo a IFG e o FSR. Embora essa potente vasoconstrição não influencie a IFG e o FSR, nas pessoas em repouso, a produção de endotelina se eleva em diversos estados patológicos glomerulares (p. ex., doença renal associada ao diabetes melito).

Bradicinina

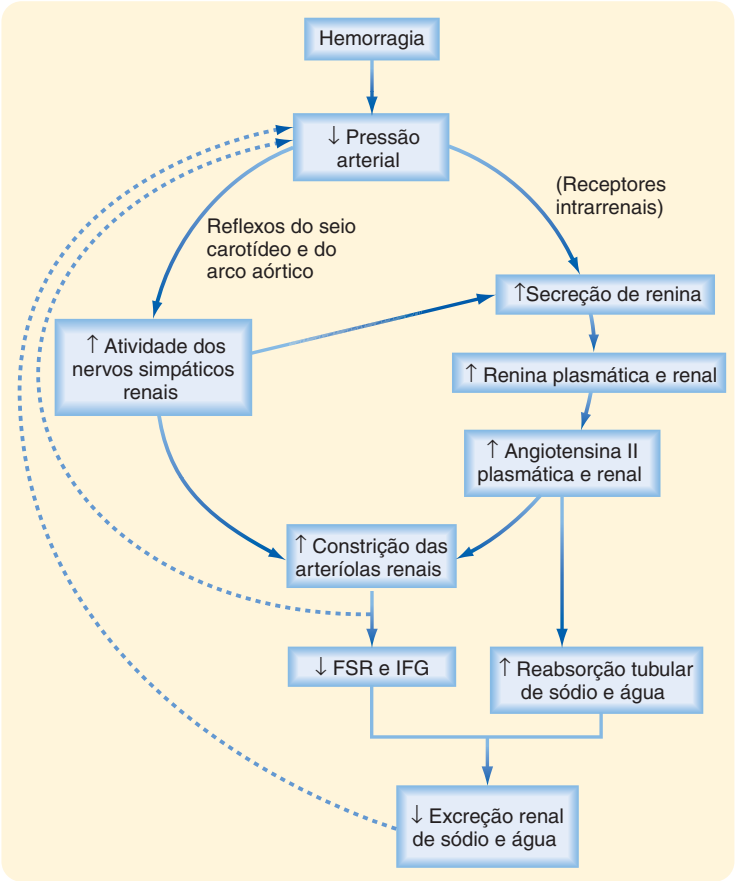
A calicreína é enzima proteolítica produzida pelos rins, que cliva o cininogênio em bradicinina circulantes, que é vasodilatador que atua estimulando a liberação de NO e prostaglandinas, aumentando assim a IFG e o FSR.

Adenosina

A adenosina é produzida no interior dos rins, causando vasoconstrição da arteríola aferente e reduzindo, dessa forma, a IFG e o FSR. Como já discutido, a adenosina tem importante papel no *feedback* tubuloglomerular.

Peptídeos Natriuréticos

A secreção do peptídeo natriurético atrial (PNA) pelos átrios cardíacos e do peptídeo natriurético encefálico (PNE) pelos ventrículos cardíacos aumenta quando o volume do líquido extracelular se expande. O PNA e o PNE dilatam a arteríola aferente e contraem a arteríola eferente. Portanto, ambos produzem aumento moderado na IFG, com pouca alteração do FSR.



● **Figura 32-22.** Via pela qual a hemorragia ativa a atividade nervosa simpática nos rins, estimulando a produção de angiotensina II. (Modificado de Vander AJ: Renal Physiology, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1980.)

Trifosfato de Adenosina

As células liberam ATP no líquido intersticial renal. O ATP exerce dois efeitos sobre a IFG e o FSR. Sob certas condições, o ATP contrai a arteríola aferente, reduz a IFG e o FSR e pode desempenhar função no *feedback* tubuloglomerular. Por sua vez, o ATP pode estimular a produção de NO, aumentando a IFG e o FSR.

Glicocorticoides

A administração de doses terapêuticas de glicocorticoides aumenta a IFG e o FSR.

Histamina

A liberação local de histamina modula o FSR durante o estado de repouso e também durante inflamações e lesões. A histamina reduz a resistência das arteríolas aferente e eferente, aumentando o FSR, sem elevar a IFG.

Dopamina

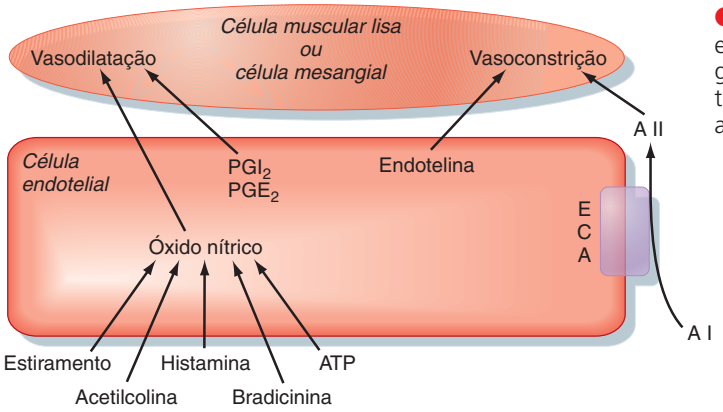
O túbulo proximal produz dopamina, substância vasodilatadora. A dopamina executa diversas ações no rim, como aumentar o FSR e inibir a secreção de renina.

Finalmente, como ilustrado na Figura 32-23, as células endoteliais desempenham papel importante na regulação da resistência das arteríolas aferente e eferente, por produzirem diversos hormônios parácrinos, como NO, prostaciclina (PGI_2), endotelina e angiotensina II. Esses hormônios regulam a contração ou o relaxamento das células musculares lisas, nas arteríolas aferente e eferente e nas células mesangiais. Estresse de cisalhamento, acetilcolina, histamina, bradicinina e ATP estimulam a produção de NO, que aumenta a IFG e o FSR.

NA CLÍNICA

A **ECA** degrada a bradicinina, inativando-a, e transforma a angiotensina I, hormônio inativo, em angiotensina II, que é ativa. Assim, a ECA aumenta os níveis de angiotensina II e reduz os de bradicinina. Os fármacos chamados **inibidores da ECA** (p. ex., enalapril, captopril), que reduzem a pressão arterial sistêmica, em pacientes com hipertensão, diminuem os níveis de angiotensina II e elevam os de bradicinina. Esses dois efeitos reduzem a resistência vascular sistêmica, a pressão arterial e a resistência vascular renal, aumentando, dessa forma, a IFG e o FSR. Os **antagonistas do receptor de angiotensina II** (p. ex., losartana) também são usados para tratar a pressão arterial elevada. Como o nome sugere, esses medicamentos bloqueiam a ligação da angiotensina II ao receptor de angiotensina II (AT1). Portanto, bloqueiam os efeitos vasoconstritores da angiotensina II sobre a arteríola aferente, aumentando a IFG e o FSR. Ao contrário dos inibidores da ECA, os antagonistas do receptor de angiotensina II não inibem o metabolismo das cininas (p. ex., bradicinina).

A **enzima conversora de angiotensina (ECA),** situada na superfície das células endoteliais, que revestem a arteríola eferente e os capilares glomerulares, transforma a angiotensina I em angiotensina II, que reduz a IFG



● **Figura 32-23.** Exemplos de interações das células endoteliais com a musculatura lisa e com as células mesangiais. ECA, enzima conversora de angiotensina; AI, angiotensina I; AII, angiotensina II. (Modificado de Navar LG et al: Physiol Rev 76:425, 1996.)

e o FSR. A angiotensina II também é produzida, localmente, em células granulares da arteríola aferente e nas células do túbulo proximal. A secreção de PGI_2 e PGE_2, pelas células endoteliais, estimulada pela atividade nervosa simpática e pela angiotensina II, aumenta a IFG e o FSR. Por fim, a liberação de endotelina pelas células endoteliais diminui a IFG e o FSR.

CONCEITOS-CHAVE

1. A formação da urina começa com o movimento passivo do ultrafiltrado plasmático, dos capilares glomerulares para o espaço de Bowman. O termo ultrafiltração se refere ao movimento passivo de líquido essencialmente desprovido de proteínas dos capilares glomerulares para o espaço de Bowman. As células epiteliais dos capilares glomerulares são recobertas por membrana basal revestida por podócitos. O endotélio capilar, a membrana basal e os processos podais dos podócitos formam a chamada barreira de filtração.
2. O aparelho justaglomerular é um dos componentes de mecanismo importante de *feedback* (*i. e.*, *feedback* tubuloglomerular) que regula a IFG e o FSR. As estruturas que formam o aparelho justaglomerular são a mácula densa, as células mesangiais extraglomerulares e as células granulares, produtoras de renina e angiotensina II.
3. Clinicamente, a IFG é avaliada medindo-se a [creatinina] plasmática.
4. A autorregulação permite que a IFG e o FSR se mantenham constantes apesar de variações da pressão arterial entre 90 e 180 mmHg. Nervos simpáticos, catecolaminas, angiotensina II, prostaglandinas, NO, endotelina, peptídeos natriuréticos, bradicinina e adenosina exercem um controle substancial sobre a IFG e o FSR.

CAPÍTULO 33

Transporte de Solutos e Água ao longo do Néfron: Função Tubular

A formação de urina envolve três processos básicos: (1) **ultrafiltração** do plasma pelo glomérulo; (2) **reabsorção** de água e solutos do ultrafiltrado e (3) **secreção** dos solutos selecionados para fluido tubular. Embora cerca de 115 a 180 L/dia em média, nas mulheres, e 130 a 200 L/dia, nos homens, de fluido essencialmente livre de proteínas sejam filtrados pelos glomérulos humanos, a cada dia*, menos de 1% da água e do cloreto de sódio (NaCl) filtrados e quantidades variáveis de outros solutos são excretados na urina (Tabela 33-1). Pelos processos de reabsorção e secreção, os túbulos renais modulam o volume e a composição da urina (Tabela 33-2), que, por sua vez, permitem que os túbulos controlem precisamente o volume, a osmolalidade, a composição e o pH dos compartimentos dos fluidos extracelular e intracelular. As proteínas de transporte, nas membranas celulares do néfron, medeiam a reabsorção e secreção de solutos e água, nos rins. Aproximadamente, 5% a 10% de todo o código genético humano codifica para as proteínas de transporte, e os defeitos genéticos e adquiridos no transporte de proteínas são a causa de muitas doenças dos rins (Tabela 33-3). Além disso, numerosas proteínas de transporte são alvos importantes de fármacos. Este capítulo discute a reabsorção de NaCl e água, o transporte de ânions e de cátions, o transporte de proteínas envolvidas no transporte de solutos e água e alguns dos fatores e hormônios que regulam o transporte de NaCl. Detalhes sobre o transporte ácido-básico e sobre o transporte de K^+, Ca^{++} e fosfato inorgânico (P_i) e sua regulação são discutidos nos Capítulos 34 a 36.

REABSORÇÃO DE SOLUTO E DE ÁGUA, AO LONGO DO NÉFRON

Os princípios gerais do transporte de soluto e água através das células epiteliais são discutidos no Capítulo 1.

Quantitativamente, a reabsorção de NaCl e água representa a principal função dos néfrons. Aproximadamente, 25.000 mEq/dia de Na^+ e 179 L/dia de água são reabsorvidos pelos túbulos renais (Tabela 33-1). Além disso, o transporte renal de muitos outros solutos importantes está, cada um, ligado direta ou indiretamente, à reabsorção de Na^+. Nas seções seguintes, os processos de transporte de NaCl e água de cada segmento do néfron e sua regulação, por hormônios e por outros fatores, são apresentados.

Túbulo Proximal

O túbulo proximal reabsorve em termos aproximados 67% da água filtrada, Na^+, Cl^-, K^+ e outros solutos. Além disso, o túbulo proximal reabsorve quase toda a glicose e aminoácidos, filtrados pelo glomérulo. O elemento-chave na reabsorção no túbulo proximal é a Na^+,K^+-ATPase, na membrana basolateral. A reabsorção de cada substância, incluindo água, está ligada de algum modo à operação da Na^+,K^+-ATPase.

Reabsorção de Na^+

O Na^+ é reabsorvido por diferentes mecanismos nas primeira e segunda metades do túbulo proximal. Na primeira metade do túbulo proximal, o Na^+ é reabsorvido, principalmente, com bicarbonato (HCO_3^-) e diversos outros solutos (p. ex., glicose, aminoácidos, P_i, lactato). Em contrapartida, na segunda metade, o Na^+ é reabsorvido, em sua maior parte, com o Cl^-. Essa disparidade é mediada pelas diferenças nos sistemas de transporte, nas primeira e segunda metades do túbulo proximal e nas diferenças da composição do fluido tubular, nesses locais.

Na primeira metade do túbulo proximal, a captação de Na^+ pelas células, está acoplado tanto ao H^+ quanto aos solutos orgânicos (Fig. 33-1). Proteínas de transporte específicas medeiam a entrada de Na^+ na célula, através da membrana apical. Por exemplo, o anti-transporte Na^+-H^+ (Fig. 33-1, *A*) acopla a entrada de Na^+ à exclusão de H^+ da célula. Os resultados da secreção do H^+ resultam na reabsorção de bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) (Capítulo 36). O Na^+ também entra nas células proximais via diversos mecanismos de simporte, incluindo o Na^+-glicose, Na^+-aminoácido, Na^+-P_i e Na^+-lactato (Fig. 33-1, *B*). A glicose e outros solutos orgânicos que entram na célula com o Na^+ deixam a célula através da membrana basolateral, via mecanismos de transporte passivo. Qualquer Na^+ que entre na célula, através da membrana apical, deixa a célula e entra no sangue via Na^+,K^+-ATPase. Resumidamente, a reabsorção de Na^+ na primeira metade do túbulo proximal é acoplada à do HCO_3^- e a diversas moléculas orgânicas. A reabsorção de muitas moléculas orgânicas é tão ávida que elas são quase completamente removidas do fluido tubular, na primeira metade do túbulo proximal (Fig. 33-2). A reabsorção de $NaHCO_3$ e de Na^+-solutos orgânicos, através do túbulo proximal, estabelece gradiente osmótico transtubular (*i. e.*, a osmolalidade do fluido intersticial que banha o lado basolateral das células é mais alto que a osmolalidade do fluido tubular)

*A intensidade da filtração glomerular (IFG) atinge 115 a 180 L/dia, nas mulheres, e 130 a 200 L/dia, nos homens. Assim, o volume do ultrafiltrado representa volume que é, aproximadamente, 10 vezes o volume do fluido extracelular (LEC). Para simplificar, estipulamos que, no restante desta seção, que a intensidade da IFG seja de 180 L/dia.

Tabela 33-1. Filtração, Excreção e Reabsorção de Água, Eletrólitos e Solutos pelos Rins

Substância	Medida	Filtrado*	Excretado	Reabsorvido	% Carga Filtrado Reabsorvida
Água	L/dia	180	1,5	178,5	99,2
Na^+	mEq/dia	25.200	150	25.050	99,4
K^+	mEq/dia	720	100	620	86,1
Ca^{++}	mEq/dia	540	10	530	98,2
HCO_3^-	mEq/dia	4.320	2	4.318	$99,9^+$
Cl^-	mEq/dia	18.000	150	17.850	99,2
Glicose	mmol/dia	800	0	800	100,0
Ureia	g/dia	56	28	28	50,0

*A quantidade filtrada de qualquer substância é calculada pela multiplicação da concentração dessa substância no ultrafiltrado pela intensidade de filtração glomerular (IFG); por exemplo, a carga filtrada de Na^+ é calculada como $[Na^+]_{ultrafiltrado}$ (140 mEq/L) × IFG (180 L/dia) = 25.200 mEq/dia.

Tabela 33-2. Composição da Urina

Substância	Concentração
Na^+	50-130 mEq/L
K^+	20-70 mEq/L
Amônio (NH_4^+)	30-50 mEq/L
Ca^{++}	5-12 mEq/L
Mg^{++}	2-18 mEq/L
CL^-	50-130 mEq/L
Fosfato inorgânico (P_i)	20-40 mEq/L
Ureia	200-400 mM
Creatinina	6-20 mM
pH	5,0-7,0
Osmolalidade	500-800 mOsm/kg H_2O
Glicose	0
Aminoácidos	0
Proteínas	0
Sangue	0
Cetonas	0
Leucócitos	0
Bilirrubina	0

A composição e o volume da urina podem variar muito no estado saudável. Esses valores representam as faixas médias. A excreção de água varia entre 0,5 a 1,5 L/dia.
Dados de Valtin HV: Renal Physiology, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1983.

NA CLÍNICA

A **síndrome de Fanconi**, doença renal é hereditária ou adquirida, resulta em capacidade diminuída de reabsorver HCO_3^-, P_i, aminoácidos, glicose e proteínas de baixo peso molecular pelo túbulo proximal. Como outros segmentos do néfron não podem reabsorver esses solutos e proteínas, a síndrome de Fanconi resulta em aumento da excreção urinária de HCO_3^-, aminoácidos, glicose, P_i e proteínas de baixo peso molecular.

que gera a força que impulsiona a reabsorção passiva da água por osmose. Como mais água do que Cl^- é reabsorvida na primeira metade do túbulo proximal, a $[Cl^-]$ no fluido tubular aumenta ao longo do comprimento do túbulo proximal (Fig. 33-2).

Na segunda metade do túbulo proximal, o Na^+ é reabsorvido em sua maior parte com Cl^-, pelas vias transcelular e paracelular (Fig. 33-3). Na^+ é, em sua maioria, reabsorvido com Cl^-, em vez de com os solutos orgânicos ou HCO_3^- como o ânion que o acompanha, porque os mecanismos de transporte do Na^+, na segunda metade do túbulo proximal, diferem dos da primeira metade. Além disso, o fluido tubular que entra na segunda metade contém muito pouca glicose e aminoácidos, mas a alta $[Cl^-]$ (140 mEq/L) no túbulo excede a da primeira metade (105 mEq/L). A alta $[Cl^-]$ é devida à reabsorção preferencial de Na^+ com HCO_3^- e com os solutos orgânicos, na primeira metade do túbulo proximal.

O mecanismo de reabsorção transcelular de Na^+, na segunda metade do túbulo proximal, é mostrado na Figura 33-3. O Na^+ entra na célula através da membrana luminal, principalmente, por meio da operação paralela de antitransporte de Na^+-H^+ e um ou mais antitransportes de Cl^-. Porque o H^+ secretado e o ânion se combinam no fluido tubular e entram, de novo, na célula, a operação do antitransportes do Na^+-H^+ e Cl^- é equivalente à captação de NaCl, do fluido tubular para a célula. O Na^+ deixa a célula via Na^+-K^+-ATPase, e o Cl^- deixa a célula e entra no sangue via antitransporte de K^+-Cl^-, na membrana basolateral.

O NaCl também é reabsorvido, na segunda metade do túbulo proximal, por **via paracelular.** A reabsorção de NaCl paracelular ocorre devido a aumento na $[Cl^-]$ no fluido tubular, na primeira metade do túbulo proximal, que cria gradiente de $[Cl^-]$ (140 mEq/L no lúmen do túbulo e 105 mEq/L no interstício). Esse gradiente de concentração favorece a difusão de Cl^-, do lúmen tubular, através das junções fechadas, para espaço intercelular lateral. O movimento de Cl^- com carga negativa resulta no fluido tubular ficar com carga positiva, em relação ao sangue. Essa voltagem transepitelial positiva causa a difusão de Na^+ com carga positiva para fora do fluido tubular, através das junções fechadas, para o sangue. Assim, na segunda metade do túbulo proximal, pouco Na^+ e Cl^- são reabsorvidos pelas junções fechadas via difusão passiva. A reabsorção de NaCl estabelece gradiente osmótico transtubular que gera força impulsionadora, para a reabsorção passiva de água por osmose.

Em resumo, a reabsorção de Na^+ e Cl^- no túbulo proximal ocorre por vias paracelular e transcelular. Apro-

● Tabela 33-3. Algumas Doenças Renais Monogenéticas Envolvendo o Transporte de Proteínas

Doenças	Modo de Herança	Gene	Proteína de Transporte*	Segmento Renal	Fenótipo
Cistinúria tipo I	AR	SLC3A1, também conhecido como D2/rBAT	Transportadora de aminoácidos básicos	Túbulo proximal	Excreção aumentada de aminoácidos básicos, nefrolitíase (cálculos renais)
Cistinúria tipos I e III	IAR	SLC7A9, também conhecido como b^o, $^+$AT	B^o, $^+$AT	Túbulo proximal	Excreção aumentada de aminoácidos básicos, nefrolitíase
Acidose tubular proximal renal	AR	SLCr4A, também conhecido como NBCe1	Simporte Na^+-HCO_3^-	Túbulo proximal	Acidose metabólica hiperclorêmica
Nefrotíase Ligada ao X (Doença de Dent)	XLR	CLC5, também conhecida como CIC-5	Canal de Cl^-	Túbulo distal	Hipercalciúria, nefrolitíase
Síndrome de Barter	AR tipo I	SLC12A1, também conhecido como NKCC2	Simporte $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$ (sensível a furosemida)	RAE	Hipocalemia, acidose metabólica, heperaldosteronismo
	AR tipo II	KCNJ1, também conhecido como ROMK	Canal de K^+	RAE	Hipocalemia, acidose metabólica, heperaldosteronismo
	AR tipo III	CLCNKB	Canal de Cl^- (membrana basolateral)	RAE	Hipocalemia, acidose metabólica, heperaldosteronismo
	AR tipo IV	BSND, também conhecido como barttin	Canal de Cl^- (barttin recruta CLCNKB para a membrana basolateral)	RAE	Hipocalemia, acidose metabólica, heperaldosteronismo
Síndrome de hipomagnesia-hipercalciúria	AR	CLDN16	Claudin-16, também conhecido como paracelina-1	RAE	Hipomagnesia, alcalose metabólica hipocalêmica, nefrolitíase
Síndrome de Gitelman	AR	SLC12A3, também conhecido como NCC/TSC	Simporte sensível às tiazidas	Túbulo distal	Hipomagnesemia, hipocalemia, alcalose metabólica, hipocalciúria, hipotensão
Pseudo-hipoaldosteronismo	AR	SCNN1A, SCNN1B e SCNN1G, também conhecido como α-ENaC, β-ENaC e γ-ENaC	Subunidades α, β, γ do canal de Na^+ sensível a amilorida	Tubo coletor	Excreção aumentada de Na^+, hipercalemia, hipotensão
	AD	MR	Receptor de mineralocorticoides	Tubo coletor	Excreção aumentada de Na^+, hipercalemia, hipotensão
Síndrome de Liddle	AD	SCNN1B, SCNN1G, também conhecido como β-ENaC e γ-ENaC	Subunidades β e γ do canal de Na^+ sensível a amilorida	Tubo coletor	Excreção diminuída de Na^+, hipertensão
Diabetes insípido nefrogênico	AR	AQP2	Canal de água da aquaporina-2	Tubo coletor	Poliúria, polidipsia, osmolalidade plasmática
Acidose tubular distal renal	AD/AR	SLC4A1, também conhecido como AE1	Antiporte Cl^--HCO_3^-	Tubo coletor	Acidose metabólica, hipocalemia, hipercalciúria, nefrolitíase
	AR	ATP6V1B1	Subunidade a H^+-ATPase	Tubo coletor	Acidose metabólica, hipocalemia, hipercalciúria, nefrolitíase
	AR	ATP6V0A4	Subunidade acessória da H^+-ATPase	Tubo coletor	Acidose metabólica, hipocalemia, hipercalciúria, nefrolitíase

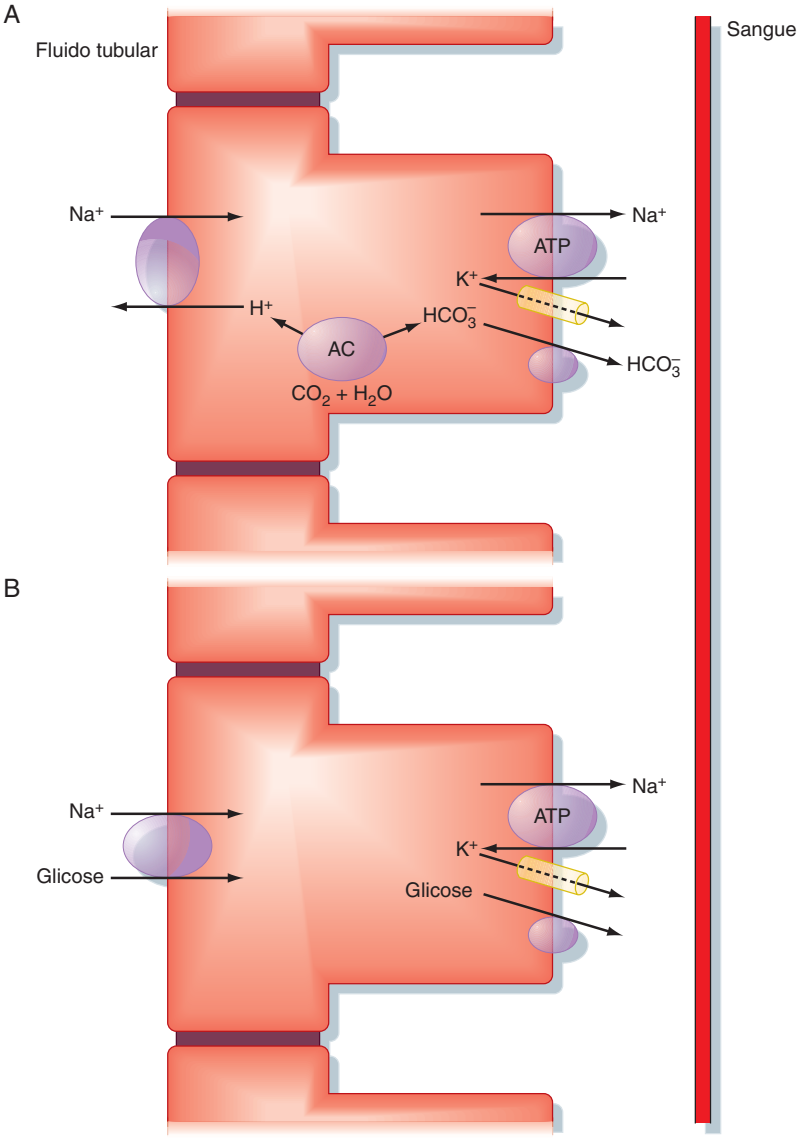
*Há 40 famílias diferentes de transportadores de solutos que formam as chamadas séries SLC (carreadoras de solutos).
AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva; IAR, recessiva autossômica incompleta; RAE, ramo ascendente espesso da alça de Henle; XLR, recessivo ligado ao X.
Dados de Guay-Woodford LM: Semin Nephrol 19:312, 1999.

ximadamente 67% do NaCl filtrado por dia é reabsorvido no túbulo proximal. Disso, dois terços se movem pela via transcelular, enquanto o terço remanescente se move pela via paracelular (Tabela 33-4).

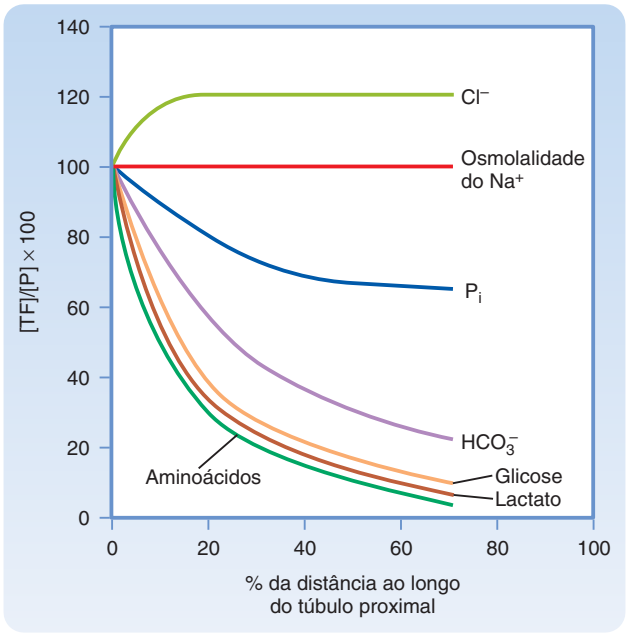
Reabsorção de Água

O túbulo proximal reabsorve 67% de água filtrada (Tabela 33-5). A força propulsora para a reabsorção de água é o gradiente osmótico transtubular, estabelecido pela reabsorção de soluto (p. ex., NaCl, Na^+-glicose). A reabsorção de Na^+ com os solutos orgânicos, HCO_3^- e Cl^- do fluido tubular no espaço lateral intercelular reduz a osmolalidade do fluido tubular e aumenta a osmolalidade do espaço intercelular lateral (Fig. 33-4). Como as membranas apical e basolateral das células do túbulo proximal expressam canais de água de aquaporinas, a água é principalmente reabsorvida através das células do túbulo proximal. Alguma água também é reabsorvida através das junções fechadas. O acúmulo de fluido e de solutos no espaço intercelular lateral aumenta a pressão hidrostática nesse compartimento. A pressão hidrostática aumentada força o fluido e os solutos para os capilares*. Assim, a reabsorção de água

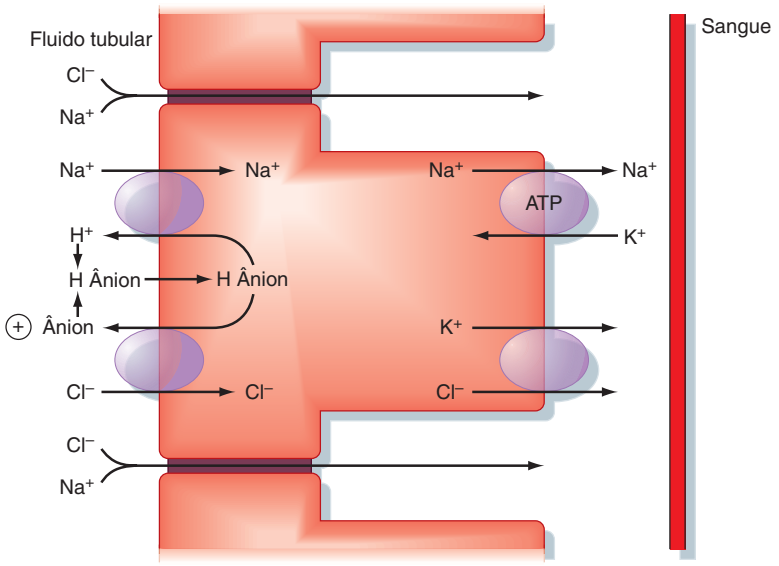
*Além disso, a pressão oncótica da proteína nos capilares peritubulares (π_{ppc}) está alta devido ao processo de filtração glomerular (Capítulo 32). A π_{ppc} elevada facilita a captação de fluido e soluto para dentro do capilar.



● Figura 33-1. Os processos de transporte de Na^+ na primeira metade do túbulo proximal. Esses mecanismos de transporte estão presentes em todas as células na primeira metade do túbulo proximal, mas são separadas em células distintas para simplificar a discussão. **A,** Operação do antiporte Na^+-H^+ (NHE3), na membrana apical, e os transportadores de Na^+,K^+-ATPase e HCO_3^-, incluindo o antiporte Cl^--HCO_3^- (AE2) e o simporte $1Na^+$-$3HCO_3^-$ (NBC1; ver, também, Capítulo 36), na membrana basolateral, que medeia a reabsorção de $NaHCO_3$. Note que um só transportador de HCO_3^- está ilustrado por simplicidade. O dióxido de carbono e a água combinam no interior das células para formar H^+ e HCO_3^- em reação facilitada pela enzima anidrase carbônica (AC). **B,** Operação do simporte Na^+ glicose (SGLT2), na membrana apical, em conjunção com a Na^+,K^+-ATPase e o transportador de glicose (GLUT2), na membrana basolateral, que medeia a reabsorção de Na^+-glicose. Mutações inativadoras no gene da *GLUT2* leva à diminuição da reabsorção de glicose no túbulo proximal e à glicosúria (*i. e.*, glicose na urina). Embora não mostrado, a reabsorção de Na^+ é também acoplada a outros solutos, incluindo aminoácidos, P_i e lactato. A reabsorção desses solutos é mediada pelos simportes Na^+-aminoácido, Na^+-P_i e Na^+-lactato, localizados na membrana apical, e os transportadores Na^+,K^+-ATPase, aminoácido, P_i e lactato, localizados na membrana basolateral. Três classes de transportadores de aminoácidos foram identificadas no túbulo proximal: dois que transportam Na^+ em conjunção com cada aminoácido ácido ou básico e um que não requer Na^+ para transportar aminoácidos básicos.



● Figura 33-2. Concentração de solutos no fluido tubular, como função do comprimento do túbulo proximal. [TF] é a concentração da substância no fluido tubular; [P] é a concentração da substância no plasma. Valores acima de 100 indicam que relativamente menos soluto que água foi reabsorvido, e valores acima de 100 indicam que relativamente mais substância do que água foi reabsorvida.



● **Figura 33-3.** Os processos de transporte do Na^+ na segunda metade do túbulo proximal. Na^+ e Cl^- entram na célula através da membrana apical via operação de antiportes Na^+-H^+ paralelos e de Cl^--ânions. Mais que um Cl^--ânion pode estar envolvido nesse processo, mas apenas um é mostrado. Os H^+ e ânion secretados se combinam no fluido tubular formando complexo H^+-ânion que pode se reciclar através da membrana plasmática. O acúmulo do complexo ânion-H^+ no fluido tubular estabelece gradiente de concentração de H^+-ânion, que favorece a reciclagem do H^+-ânion através da membrana plasmática na célula. Dentro da célula, H^+ e o ânion se dissociam e reciclam de volta através da membrana plasmática apical. O resultado é a captação de NaCl através da membrana apical. O ânion pode ser íons hidroxila (OH^-), formato (HCO_2^-), oxalato, HCO_3^- ou sulfato. A voltagem transepitelial positiva no lúmen, indicada pelo sinal de positivo dentro do círculo, no lúmen tubular, é gerada pela difusão do Cl^- (lúmen para sangue), através da junção fechada. A alta [Cl^-] do fluido tubular gera força propulsora para a difusão do Cl^-. Alguma glicose é também reabsorvida na segunda metade do túbulo proximal, por um mecanismo similar ao que foi descrito na primeira metade do túbulo proximal, exceto do simporte de Na^+-glicose (gene *SGLT1*) que transporta $2Na^+$ com uma glicose e tem afinidade mais alta e capacidade mais baixa que o simporte Na^+-glicose na primeira parte do túbulo proximal (*i. e.*, SGLT2). Além disso, a glicose sai da célula através da membrana basolateral via GLUT 1 em vez de por via GLUT 2, como na primeira parte do túbulo proximal.

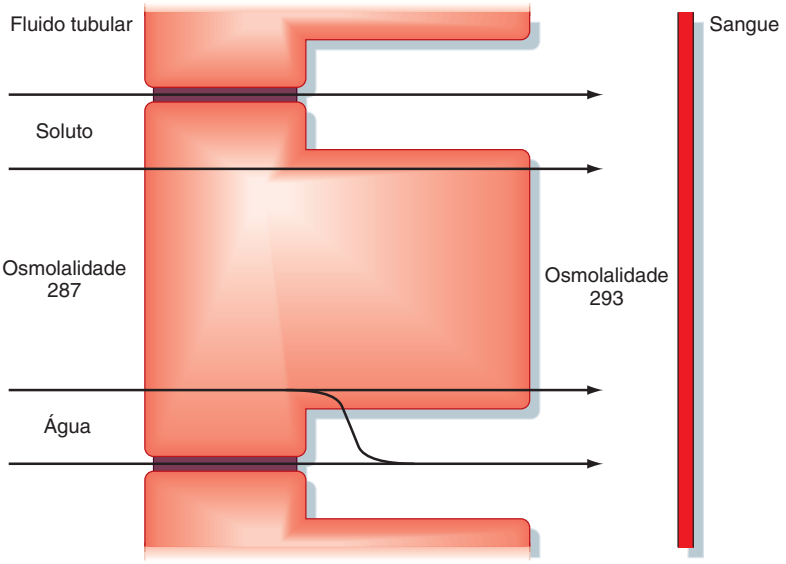
● Tabela 33-4. Transporte de NaCl ao Longo do Néfron

Segmento	Porcentagem Reabsorvida do Filtrado	Mecanismo de Entrada do Na^+ pela Membrana Apical	Principais Hormônios Reguladores
Túbulo proximal	67%	Antiporte Na^+-H^+, simporte de Na^+ com aminoácidos e solutos orgânicos antiporte $1Na^+$-$1H^+$-$2Cl^-$ ânions, paracelular	Angiotensina II Norepinefrina Epinefrina Dopamina
Alça de Henle	25%	Simporte $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$	Aldosterona Angiotensina II
Túbulo distal	≈5%	Simporte Nacl (inicial) Canais de Na^+ (final)	Aldosterona Angiotensina II
Ducto coletor	≈3%	Canais de Na^+	Aldosterona, PNA, PNBC, urodilantina, uroguanilina, guanilina, angiotensina II

● Tabela 33-5. Transporte de Água ao Longo do Néfron

Segmento	Porcentagem Reabsorvida do Filtrado	Mecanismo de Reabsorção da Água	Hormônios Reguladores da Permeabilidade à Água
Túbulo proximal	67%	Passivo	Nenhum
Alça de Henle	15%	Só pelo ramo descendente delgado; passivo	Nenhum
Túbulo distal	0%	A água não é reabsorvida	Nenhum
Final do túbulo distal	≈8%-17%	Passivo	HAD, PNA, PNC*

*Os peptídeos PNA e PNC inibem a permeabilidade à água, induzida pelo HAD.



● **Figura 33-4.** Vias de reabsorção da água e soluto pelo túbulo proximal. O transporte de solutos, incluindo Na^+, Cl^- e solutos orgânicos, para o espaço intercelular lateral aumenta a osmolalidade desse compartimento, que estabelece a força propulsora para a reabsorção osmótica de água pelo túbulo proximal. Isso ocorre porque pouca Na^+,K^+-ATPase e poucos transportadores de solutos orgânicos, de HCO_3^- e de Cl^- ficam localizados na membrana lateral das células e depositam esses solutos entre as células. Além disso, pouco NaCl entra também no espaço intercelular via difusão pela junção fechada (*i. e.*, via paracelular). Consequência importante do fluxo osmótico de água, pelas vias transcelular e paracelular, no túbulo proximal, é que alguns solutos, especialmente, K^+ e Ca^{++}, entraram no fluido reabsorvido e, assim, foram reabsorvidos pelo processo de tração pelo solvente.

segue a reabsorção de solutos no túbulo proximal. Esse fluido reabsorvido é ligeiramente hiperosmótico em relação ao plasma. Entretanto, essa diferença da osmolalidade é tão pequena que é, comumente, dito que a reabsorção no túbulo proximal é isosmótica (*i. e.*, 67% da carga filtrada de soluto e água é reabsorvida). De fato, existe pouca diferença da osmolalidade do fluido tubular no começo e no fim do túbulo proximal. Consequência importante do fluxo osmótico de água no túbulo proximal é que alguns solutos, especialmente K^+ e Ca^{++}, são levados pelo fluido reabsorvido e são reabsorvidos pelo processo de tração do solvente (Fig. 33-4). A reabsorção de quase todos os solutos orgânicos, Cl^- e outros íons, e água é acoplada à reabsorção do Na^+. Portanto, as variações da reabsorção de Na^+ influenciam a reabsorção de água e de outros solutos pelo túbulo proximal.

Reabsorção de Proteínas

As proteínas filtradas pelo glomérulo são reabsorvidas no túbulo proximal. Como mencionado, os hormônios peptídicos, pequenas proteínas e pequenas quantidades de proteínas grandes, como a albumina, são filtradas pelo glomérulo. Assim, apenas pequena porcentagem de proteínas passa pelo glomérulo e entram no espaço de Bowman (*i. e.*, a concentração de proteínas no ultrafiltrado glomerular é apenas de 40 mg/L). Entretanto, a quantidade de proteína filtrada por dia é significativa, porque a intensidade da filtração glomerular (IFG) é alta:

● **Equação 33.1**

$$\text{Proteína filtrada} = \text{IFG} \times [\text{Proteína}] \text{ no ultrafiltrado}$$

$$\text{Proteína filtrada} = 180 \text{ L/dia} \times 40 \text{ mg/L} =$$
$$= 7.200 \text{ mg/dia, ou } 7,2 \text{ g/dia}$$

Proteínas entram nas células por endocitose intactas ou sendo parcialmente degradadas pelas enzimas na superfície de células do túbulo proximal. Uma vez que as proteínas e peptídeos estão na célula, as enzimas as digerem nos aminoácidos constituintes, que, então, deixam a célula, através da membrana basolateral, pelas proteínas de transporte e são devolvidas para o sangue. Normalmente, esse mecanismo reabsorve quase todas as proteínas filtradas, e, assim, a urina fica livre de proteínas. Entretanto, devido a esse mecanismo ser facilmente saturado, o aumento das proteínas filtradas causa **proteinúria** (aparecimento de proteína na urina). A ruptura da barreira de filtração glomerular às proteínas aumenta a filtração de proteínas e resulta em proteinúria. A proteinúria é vista com frequência nas doenças do rim.

Secreção de Ânions e Cátions Orgânicos

Células do túbulo proximal também secretam cátions orgânicos e ânions orgânicos. A secreção de cátions e ânions orgânicos pelo túbulo proximal desempenha papel-chave na limitação do corpo aos compostos tóxicos derivados de reservas endógenas e exógenas (*i. e.*, xenobióticos). Muitos dos ânions e cátions orgânicos (Tabelas 33-6 e 33-7) secretados pelo túbulo proximal são os produtos finais do metabolismo, que circulam no plasma. O túbulo proximal também secreta numerosos compostos orgânicos exógenos, incluindo numerosos fármacos e compostos tóxicos. Muitos desses compostos orgânicos podem se ligar às proteínas plasmáticas e não são prontamente filtradas. Portanto, apenas, pequena proporção dessas substâncias potencialmente tóxicas são eliminadas do corpo via excreção após ape-

● **Tabela 33-6. Alguns Ânions Orgânicos Secretados pelo Túbulo Proximal**

Ânions Endógenos	Fármacos
	Acetazolamida
	Clorotiazida
AMPc, GMPc	Furosemida
Sais biliares	Penicilina
Hipuratos	Prabenecida
Oxalato	Salicilato (aspirina)
Prostaglandinas: PGE_2, $PGE_{2\alpha}$	Hidroclorotiazida
Urato	Bumetanizida
Vitaminas: ascorbato, folato	Fármacos Anti-inflamatórios não esteroides (AINSE)
	Indometacina

Tabela 33-7. Alguns Cátions Orgânicos Secretados pelo Túbulo Proximal

Endógenos	Fármacos
	Atropina
	Isoprotenerol
Creatinina	Cimetidina
Dopamina	Morfina
Epinefrina	Quinina
Norepinefrina	Amilorida
	Procainamida

NO NÍVEL CELULAR

Canais de água chamados **aquaporinas (AQPs)** medeiam a reabsorção transcelular de água, em muitos segmentos dos néfrons. Em 2003, Dr. Peter Agre recebeu o Prêmio Nobel de Química por sua descoberta de que os AQPs regulam e facilitam o transporte de água através das membranas celulares, processo essencial para todos os organismos vivos. Até agora, 11 aquaporinas foram identificadas. A família AQP é dividida em dois grupos baseados em sua característica de permeabilidade. Um grupo (aquaporinas) é permeável a água (AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6 e AQP8). O outro grupo (aquagliceroporinas) é permeável à água e aos pequenos solutos, especialmente, glicerol (AQP3, AQP7, AQP9, AQP5 e AQP10). As aquaporinas formam tetrâmeros na membrana plasmática das células, cada subunidade formando um canal de água. Nos rins, AQP1 é expresso nas membranas apical e basolateral no túbulo proximal e descem no ramo fino da alça de Henle. A importância do AQP1 na reabsorção renal de água foi descoberta por estudos nos quais AQP1 foi suprimido em camundongos *knockout*. Esses camundongos tiveram o débito de urina aumentado (poliúria), como redução da capacidade de concentrar a urina. Além disso, a intensidade de reabsorção de água pelo túbulo proximal foi 50% menor nos camundongos em que faltava AQP1 do que em camundongos normais. O AQP7 e o AQP8 também são expressos no túbulo proximal. O AQP2 é expresso no plasma da membrana apical de células principais, no ducto coletor, e sua expressão na membrana é regulada pelo hormônio antidiurético (ADH) (Capítulo 34). O AQP3 e AQP4 expressos na membrana basolateral das células principais do ducto coletor. Os camundongos deficientes em AQP3 ou AQP4 (*i. e.*, camundongos *knockout*) têm defeitos na capacidade de concentrar urina (Capítulo 34). AQPs também são expressos em muitos outros órgãos no corpo, incluindo pulmão, olho, pele, glândulas secretoras e cérebro, onde desempenham papel fisiológico importante. Por exemplo, o AQP4 é expresso em células que formam a barreira hematoencefálica. Os camundongos *knockout* de AQP4 afetam a permeabilidade à água da barreira hematoencefálica, tal como o edema cerebral é reduzido nos camundongos *knockout* de AQP4 após carga de água aguda e hiponatremia.

nas sua filtração. Tais substâncias são também secretadas dos capilares peritubulares para o fluido tubular. Esses mecanismos secretórios são muito potentes e removem quase todos os ânions e cátions orgânicos do plasma que entram nos rins. Assim, essas substâncias são removidas do plasma por filtração e por secreção.

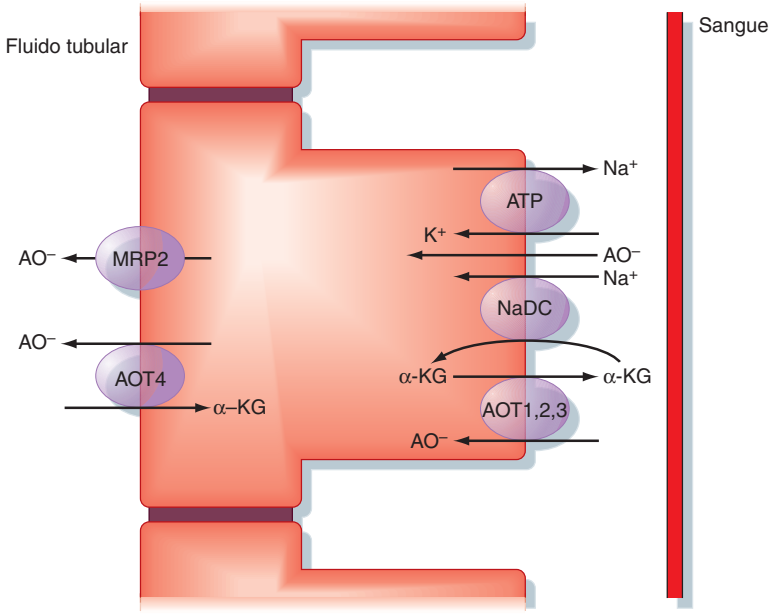
A Figura 33-5 ilustra os mecanismos para o transporte de ânion orgânico (AO^-), no túbulo proximal. Essa via secretória tem uma intensidade máxima de transporte, baixa especificidade (*i. e.*, transporta muitos AO-s) e é responsável pela secreção de todos os AO-s listados na Tabela 33-6. Os AO-s são captados pela célula, através da membrana basolateral, contra seu gradiente químico em troca por α-cetroglutarato (α-KG), por meio de diversos mecanismos antitransportadores AO-α-KG (AOT1, AOT2 e AOT3). O α-KG se acumula nas células via metabolismo do glutamato e por simporte NA^+-α-KG (*i. e.*, um transportador NA^+-dicarboxilato [NaDC]) também

NO NÍVEL CELULAR

Endocitose da proteína pelo túbulo proximal é mediada pelas proteínas da membrana apical que, especificamente se ligam às proteínas luminais e peptídeos. Estes peptídeos, chamados **receptores endocíticos multiligantes,** podem se ligar a uma ampla faixa de peptídeos e proteínas e medeiam sua endocitose. **Megalina** e **cubilina** medeiam a endocitose de proteínas e peptídeos no túbulo proximal. Ambas são glicoproteínas, com a megalina sendo membro de baixa densidade da família do gene do receptor de lipoproteína.

NA CLÍNICA

A análise da urina é um importante exame de rotina para a detecção de doença. Na análise da urina inclui-se a análise microscópica e macroscópica. Esta é realizada pelo exame visual da urina, exame microscópico e avaliação química que é conduzida com reagente em barra. O teste em barra é barato e rápido (*i. e.*, leva menos que 5 minutos). O reagente em barra testa a urina para a presença de muitas substâncias, incluindo bilirrubina, sangue, glicose, cetonas, proteína e pH. É normal encontrar a presença de pequena quantidade de proteína na urina. Essa quantidade de proteína na urina pode ser derivada de duas fontes: (1) filtração e reabsorção incompleta no túbulo proximal e (2) síntese pelo ramo ascendente fino da alça de Henle. Células do segmento ascendente fino produzem a **glicoproteína Tamm-Horsfall** e a secretam no fluido tubular. Devido ao mecanismo de reabsorção de proteína ser "corrente acima" do segmento ascendente fino (*i. e.*, no túbulo proximal), a glicoproteína Tamm-Horsfall secretada aparece na urina. Entretanto, mais que quantidade de proteína na urina são, frequentemente, indicativos de doença renal.



● **Figura 33-5.** Secreção de ânion orgânico (AO^-) pelo túbulo proximal. Os AO^-s entram na célula pela membrana basolateral, por um dos três mecanismos de antiporte AO^--α-cetoglutarato (α-KG) (AOT1, AOT2, AOT3). A captação de α-KG para a célula, contra seu gradiente de concentração químico é impulsionada pelo movimento do Na^+ para a célula, via transportador Na^+-dicarboxilato (NaDC). A $[Na^+]$ na célula é baixa, devida à Na^+,K^+-ATPase na membrana basolateral que transporta Na^+ para fora da célula em troca por K^+ (não mostrado). A α-KG recicla através da membrana basolateral nas AOTs, em troca do AO^-. AO^-s deixam a célula através da membrana apical, mais provavelmente, por MRP2 e AOT4.

presente na membrana basolateral. Essa captação de AO^- pela célula, contra seu gradiente eletoquímico, está acoplado à saída da célula de α-KG, seguido seu gradiente químico gerado pelo mecanismo do simporte NA^+-α-KG. A elevada concentração intracelular gera a força motriz para a saída de AO^- através da membrana luminal para o fluido tubular por meio de mecanismo pouco conhecido. Todavia, estudos recentes sugerem que os AO^-s sejam transportados pelo AOT4, que é eletrogênico, e por MRP2 (proteína associada à resistência a multifármacos 2) (Fig. 33-5).

A Figura 33-6 ilustra o mecanismo de transporte de cátion orgânico (CO^+) no túbulo proximal. Os CO^+s são captados pela célula por meio de diversos transportadores com diferentes especificidades de substratos através da membrana basolatral. Um mecanismo ainda só caracterizado de modo incompleto envolve a difusão passiva. Ainda além, os CO^+s são transportados para as células do túbulo proximal através da membrana basolateral por três proteínas de transporte relacionadas (COT1, COT2 e COT3). Esses transportadores medeiam a captação difusiva de CO^+s pela célula. A captação pelos quatro mecanismos é impulsionada pela grandeza da diferença de potencial negativo da célula através da membrana basolateral. O transporte de CO^+ através da membrana luminal para o fluido celular, que é a etapa limitante da intensidade da secreção, é mediado por diversos transportadores, incluindo dois CO^+-H^+ antiportes (COTN1 e COTN2) e MDRA (também chamada P-glicoproteína). Esses mecanismos de transporte medeiam a secreção de CO^+s são inespecíficos, vários CO^+s em geral competem por toda via de transporte. A secreção de CO^+s é estimulada pelas proteinocinases A e C e pela testosterona.

Alça de Henle

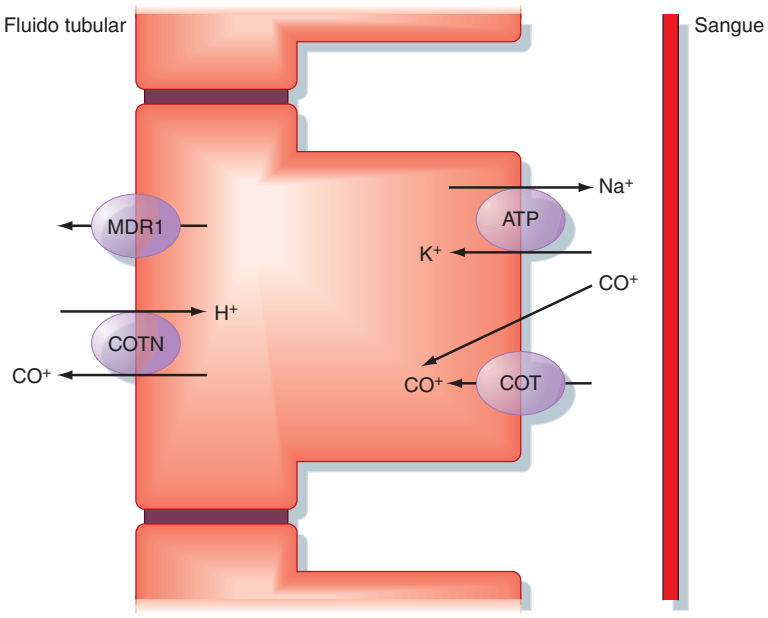
A alça de Henle reabsorve aproximadamente 25% do NaCl filtrado e 15% da água filtrada. A reabsorção de NaCl, na alça de Henle, ocorre em ambos os segmentos ascendente fino e ascendente grosso. O ramo descendente fino não reabsorve NaCl. A reabsorção de água ocorre exclusivamente no ramo descendente fino via canais de água AQPI. O ramo ascendente é impermeável à água. Além disso, Ca^{++} e HCO_3^- são também reabsorvidos na alça de Henle (ver Capítulos 35 e 36 para mais detalhes).

O segmento ascendente fino reabsorve NaCl por mecanismo passivo. A reabsorção de água, mas não de

NA CLÍNICA

Como os ânions orgânicos competem pelas mesmas vias secretórias, os níveis elevados de um ânion no plasma com frequência inibem a secreção de outros. Por exemplo, a infusão de ácido *p*-amino-hipúrico (PAH) pode reduzir a secreção de penicilina pelo túbulo proximal. Como os rins são responsáveis pela eliminação da penicilina, a infusão de PAH em indivíduos que receberam penicilina reduz a excreção de penicilina e, dessa forma, aumenta a meia vida biológica desse fármaco. Na II Guerra Mundial, quando a penicilina estava com fornecimento reduzido, os hipuratos eram administrados com a penicilina para prolongar o efeito terapêutico desse fármaco.

O antagonista H_2 da histamina cimetidina é usado para tratar úlceras gástricas. O mecanismo de transporte de cátion orgânico, no túbulo proximal, secreta a cimetidina. Se a cimetidina é administrada para pacientes que também receberam a procainamida (fármaco usado para tratar arritmias cardíacas), ela reduz a excreção urinária da procainamida (também um cátion orgânico) pela competição com este fármaco antiarrítmico pela via secretória. Assim, a co-administração de cátions orgânicos pode aumentar a concentração plasmática de ambos os fármacos em níveis muito mais altos que os vistos quando os fármacos são administrados isoladamente. Esse efeito pode levar à toxicidade pelos fármacos.



● **Figura 33-6.** Secreção de cátion orgânico (CO^+) pelo túbulo proximal. Os CO^+s entram na célula pela membrana basolateral por quatro vias de transporte: difusão passiva e três uniportes (COT1, COT2 e COT3, ilustrados como um só transportador, por clareza) que medeiam a captação eletrogênica. A captação de CO^+s na célula, contra seu gradiente de concentração química, é propelida pela diferença de potencial negativo da célula. Os CO^+s deixam a célula através da membrana apical em troca de H^+ por dois antiportes CO^+-H^+ (COTN1, COTN2, ilustrados como um só transportador para esclarecer) e MDR1.

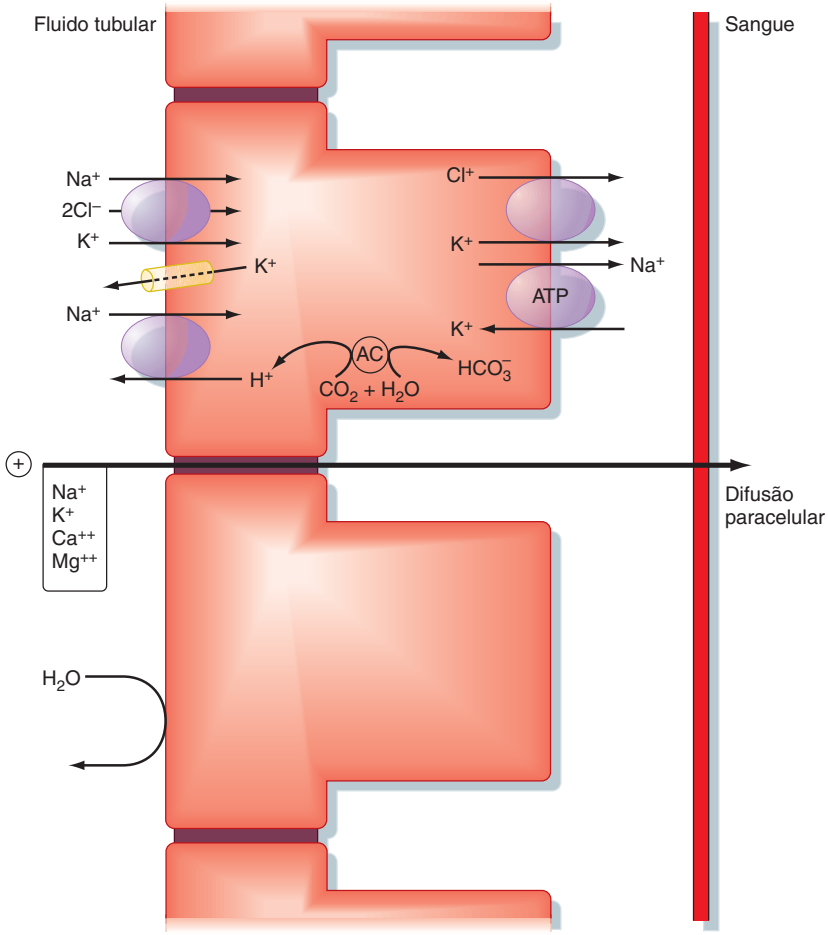
NaCl no ramo descendente fino, aumenta a [NaCl] no fluido tubular que entra pelo ramo ascendente fino. Como o fluido rico em NaCl se move em direção ao córtex, o NaCl se difunde para fora do fluido tubular, através do ramo ascendente fino, para o fluido intersticial medular, ao longo do gradiente de concentração, dirigido do fluido tubular para o interstício.

O elemento-chave para a reabsorção de soluto pelo segmento ascendente espesso é a Na^+-K^+-ATPase, na membrana basolateral (Fig. 33-7). Como ocorre com a reabsorção no túbulo proximal, a reabsorção de cada soluto pelo ramo ascendente espesso é ligado à Na^+-K^+-ATPase. Essa bomba mantém baixa [Na^+] intracelular que gera gradiente químico favorável para o movimento de Na^+ do fluido tubular para a célula. O movimento de Na^+ através da membrana apical na célula é mediado pelo simporte $1Na^+$-K^+-$2Cl^-$ (NKCC2) que acopla o movimento de $1Na^+$ aos de $1K^+$ e $2Cl^-$. Usando a energia potencial liberada pelo movimento descendente de Na^+ e Cl^-, esse simporte direciona em movimento para cima de K^+ para o interior da célula. O canal de K^+ na membrana plasmática apical desempenha papel importante na reabsorção de NaCl pelo ramo ascendente espesso. Esse canal de K^+ permite que o K^+ transportado para a célula via $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$ simporte, para reciclá-lo de volta no fluido tubular. Como a [K^+] no fluido tubular é relativamente baixa, esse K^+ é necessário para a operação continuada do simporte $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$. Um antiporte de Na^+-K^+ na membrana apical da célula também medeia a reabsorção de Na^+, assim como a secreção de H^+ (reabsorção de HCO_3^-), no segmento ascendente espesso (ver também o Capítulo 36). Na^+ deixa a célula através da membrana basolateral via Na^+,K^+-ATPase, enquanto K^+, Cl^- e HCO_3^- deixam a célula através da membrana basolateral por vias distintas.

A voltagem através do ramo ascendente espesso é importante para a reabsorção de diversos cátions. O fluido tubular tem carga positiva, em relação ao sangue, devido à localização única das proteínas de transporte, nas membranas apical e basolateral. Dois pontos são importantes: (1) o transporte aumentado de NaCl pelo ramo ascendente espesso aumenta a amplitude da voltagem positiva no lúmen, e (2) essa voltagem é força impulsionadora importante para a reabsorção de diversos cátions, incluindo o Na^+, K^+, Mg^{++} e Ca^{++}, pela da via paracelular (Fig. 33-7). A importância da via paracelular para a reabsorção de solutos foi descoberta pela observação de que mutações inativadoras da proteína claudina-16 das junções fechadas reduz a reabsorção de Mg^{++} e Ca^{++} pelo segmento ascendente espesso, mesmo em presença de voltagem transepitelial positiva no lúmen.

NO NÍVEL CELULAR

Como descrito no Capítulo 1, as células epiteliais se unem por suas superfícies apicais através de junções (zônula oclusiva). Um número de proteínas foi identificado como componente das junções fechadas, incluindo proteínas que atravessam a membrana de uma célula e ligam-se à porção extracelular da mesma molécula na célula adjacente (p. ex., ocludina e claudina), assim como proteínas de ligação citoplasmáticas (p. ex., ZO-1, ZO-2, e ZO-3) que ligam as proteínas de membrana atravessando para o citoesqueleto da célula. Destas proteínas juncionais, as claudinas parecem ser importantes na determinação das características de permeabilidade das junções. Como notado, a claudina-16 é fundamental para determinar a permeabilidade das junções no ramo ascendente espesso da alça de Henle para cátions bivalentes. A claudina-4 tem sido mostrada em culturas de células de rins para controlar a permeabilidade da junção ao Na^+, considerando que a claudina-15 determina se a junção é permeável a cátions ou ânions. Assim, as características de permeabilidade das junções em diferentes segmentos do néfron são determinadas, pelo menos em parte, pelas claudinas específicas expressas pelas células naquele segmento.



● **Figura 33-7.** Mecanismos de transporte para a reabsorção de NaCl no ramo ascendente espesso da alça de Henle. A carga positiva no lúmen desempenha o papel maior no impulsionamento da reabsorção paracelular passiva de cátions. Mutações no canal de K^+ da membrana apical (ROMK), o simporte $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$ na membrana apical (NKCC2), ou o canal basolateral de Cl^- (CICNKB) causam a síndrome de Bartter (ver o quadro clínico sobre a síndrome de Bartter). AC, anidrase carbônica.

NO NÍVEL CELULAR

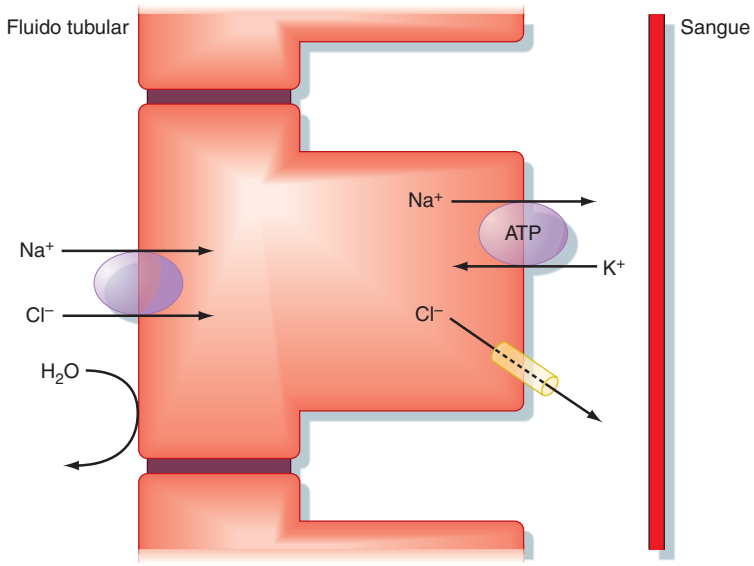
A **síndrome de Bartter** é uma doença genética autossômica recessiva, caracterizada pela hipocalemia, alcalose metabólica e hiperaldosteronismo (Tabela 33-3). Mutações que inativam o gene que codifica o co-transportador para $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$ (NKCC2 ou SLC12A1), o canal apical de K^+ (KCNJ1 ou ROMK) ou o canal basolateral de Cl^- (ClCNKB) diminuem, ambos, a reabsorção de NaCl e a reabsorção de K^+ pelo ramo ascendente espesso, que, por sua vez, causa hipocalemia (*i. e.*, baixa $[K^+]$ plasmática) e diminuição no volume do LEC. A queda do volume do LEC estimula a secreção de aldosterona que, por sua vez, estimula a reabsorção de NaCl e a secreção de H^+ pelo túbulo distal e ducto coletor (ver adiante).

Em resumo, a reabsorção de NaCl no ramo ascendente espesso ocorre pelas vias transcelular e paracelular. Cinquenta por cento da reabsorção de NaCl é transcelular, e 50% é paracelular. Como o segmento ascendente espesso não reabsorve água, a reabsorção de NaCl e outros solutos reduz a osmolalidade do fluido tubular para menos que 150 mOsm/kg H_2O. Assim, devido ao ramo ascendente espesso produzir fluido que é diluído em relação ao plasma, o segmento ascendente da alça de Henle é chamado de **"segmento diluidor".**

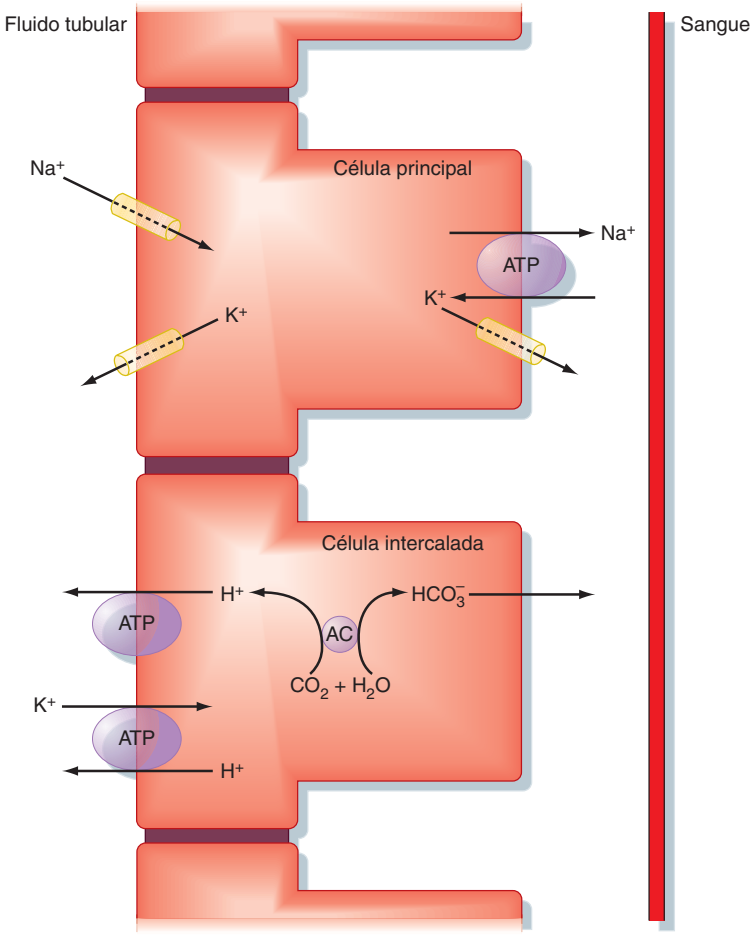
Túbulo Distal e Ducto Coletor

O túbulo distal e o ducto coletor reabsorvem cerca de 8% do NaCl filtrado, secretam quantidades variáveis de K^+ e H^+ e reabsorvem quantidade variável de água (≈8% a 17%). O segmento inicial do túbulo distal (começo do túbulo distal) reabsorve Na^+, Cl^- e Ca^{++} e é impermeável à água (Fig. 33-8). A entrada de NaCl na célula através da membrana apical é mediada por um simporte de Na^+-Cl^- (Fig. 33-8). O Na^+ deixa a célula via ação de Na^+,K^+-ATPase e o Cl^- deixa a célula via difusão pelos canais de Cl^-. Assim, a diluição do fluido tubular começa no segmento ascendente espesso e continua no segmento inicial do túbulo distal.

O último segmento do túbulo distal (final do túbulo distal) e o ducto coletor são compostos por dois tipos de células: **células principais** e **células intercaladas.** Como ilustrado na Figura 33-9, as células principais reabsorvem NaCl e água e secretam K^+. As células intercaladas secretam H^+ ou HCO_3^- e são, desse modo, importantes na regulação do balanço ácido-básico (Capítulo 36). As células intercaladas também reabsorvem K^+ pela operação de H^+,K^+-ATPase, localizada na membrana plasmática apical. A reabsorção de Na^+ e a secreção de K^+ pelas células principais dependem da atividade da Na^+,K^+-ATPase, na membrana basolateral (Fig. 33-9). Pela manutenção de baixa $[Na^+]$ intracelular, essa bomba gera gradiente químico favorável para o movimento



● **Figura 33-8.** Mecanismo de transporte para a reabsorção de Na^+ e de Cl^- no segmento inicial do túbulo distal. Esse segmento é impermeável à água.



● **Figura 33-9.** Vias de transporte, nas células principais, e secreção de H^+ em células intercaladas no túbulo distal e ducto coletor. AC, anidrase carbônica.

do Na^+ do fluido tubular para a célula. Como o Na^+ entra na célula através da membrana apical via difusão pelos canais seletivos ao Na^+ nas células epiteliais (ENaCs), na membrana apical, a carga negativa dentro da célula facilita a entrada de Na^+. O Na^+ deixa a célula através da membrana basolateral e entra no sangue via ação da Na^+,K^+-ATPase. A reabsorção de Na^+ gera voltagem luminal negativa no final do túbulo distal e do ducto coletor que gera força propulsora para a reabsorção de Cl^-, pela via paracelular. Quantidade variável de água é reabsorvida através das células principais, no final do túbulo distal e do ducto coletor. A reabsorção de água é mediada pelos canais de água AQP2, localizados na membrana plasmática apical e pelos canais

AQP3 e AQP4, localizados na membrana basolateral das células principais. Em presença de hormônio antidiurético (ADH), a água é reabsorvida. Em contrapartida, na ausência do ADH, o túbulo distal e o ducto coletor reabsorvem pouca água (Capítulo 34).

K^+ é secretado do sangue para o fluido tubular pelas células principais, por meio de duas etapas (Fig. 33-9). Primeira, a captação de K^+ através da membrana basolateral é mediada pela ação da Na^+,K^+-ATPase. Segunda, o K^+ deixa a célula via difusão passiva. Como a $[K^+]$ no interior das células é alta (≈150 mEq/L) e a $[K^+]$ no fluido tubular é baixa (≈10 mEq/L), o K^+ se difunde, diminuindo seu gradiente de concentração, através dos canais de K^+, na membrana apical das células, para o fluido tubular. Embora o potencial negativo nas células tenda a reter K^+ na célula, o gradiente eletroquímico através da membrana apical favorece a secreção de K^+ da célula para o fluido tubular (Capítulo 35). A reabsorção de K^+ pelas células intercaladas é mediado por H^+,K^+-ATPase, localizadas na membrana apical da célula.

REGULAÇÃO DA REABSORÇÃO DE NaCl E ÁGUA

Quantitativamente, a angiotensina II, a aldosterona, as catecolaminas, os peptídeos natriuréticos e a uroguanilina são os hormônios mais importantes que regulam a reabsorção de NaCl e, assim, a excreção urinária de NaCl (Tabela 33-8). Entretanto, outros hormônios (incluindo a dopamina e a adrenomedulina), as forças de Starling e o fenômeno do balanço glomérulo-tubular influenciam a reabsorção de NaCl. O ADH é o único hormônio maior que regula, diretamente, a quantidade de água excretada pelos rins.

A **angiotensina II** tem efeito estimulatório potente sobre a reabsorção de NaCl e água, no túbulo proximal. Também foi mostrado que estimula a reabsorção de Na^+ no ramo ascendente fino da alça de Henle, assim como no túbulo distal e no ducto coletor. A diminuição do volume do fluido extracelular (LEC) ativa o sistema renina angiotensina-aldosterona (ver Capítulo 34 para mais detalhes), aumentando assim a concentração plasmática da angiotensina II.

A **aldosterona** é sintetizada pelas células glomerulosas no córtex suprarrenal e estimula a reabsorção de NaCl. Atua sobre o ramo ascendente espesso da alça de Henle, o túbulo distal e o ducto coletor. A maioria dos efeitos da aldosterona sobre a reabsorção de NaCl reflete sua ação sobre o túbulo distal e o ducto coletor. A aldosterona também estimula a secreção de K^+ pelo túbulo distal e ducto coletor (Capítulo 35). A aldosterona aumenta a abundância de simportes de Na^+-Cl^-, no começo do túbulo distal. Ela aumenta a reabsorção de NaCl pelas células principais, no túbulo distal e ducto coletor por quatro mecanismos: (1) aumento da quantidade da Na^+,K^+-ATPase, na membrana basolateral; (2) expressão aumentada do canal de sódio (ENaC), na membrana apical da célula; (3) aumento dos níveis de Sgk1 (cinase estimuladora de glicocorticoide no soro; de ***s**erum **g**lucocotrioid-stimulated **k**inase*; ver o Quadro Molecular), que também aumenta a expressão de ENaC pela membrana da célula apical; e (4) estimulação de CAP1 (protease ativadora de canal, também chamada de "prostatina"), protease serina que ativa diretamente as ENaCs por proteólise. Consideradas conjuntamente, essas ações aumentam a captação de Na^+ pela membrana apical da célula e facilita a saída de Na^+ da célula para o sangue. O aumento da reabsorção de Na^+ gera voltagem transepitelial luminal negativa, no túbulo distal e ducto coletor. Essa voltagem negativa no lúmen dá a força propulsora eletroquímica para a reabsorção de Cl^-, via junções celulares (*i. e.*, vias paracelulares) no túbulo distal e no ducto coletor. A secreção de aldosterona é aumentada pela hipercalemia e pela angiotensina II (após ativação do sistema renina-angiotensina) e diminuição da hipocalemia e peptídeos natriuréticos (ver o texto seguinte). Pela sua estimulação da reabsorção de NaCl no ducto coletor, a aldosterona também aumenta indiretamente a reabsorção de água por esse segmento do néfron.

O **peptídeo natriurético atrial (PNA)** e o **peptídeo natriurético cerebral (PNC)** inibem a reabsorção de água e NaCl. A secreção do PNA, pelos átrios cardíacos, e do PNC, pelos ventrículos cardíacos, é estimulada pela elevação da pressão arterial e aumento do volume de LEC. Os PNA e PNC reduzem a pressão arterial pela redução da resistência periférica total e melhora da excreção urinária de NaCl e de água. Esses hormônios também inibem a reabsorção de NaCl, pela porção medular do ducto coletor, e inibem a reabsorção de água estimulada pelo ADH, no ducto coletor. Além disso, o PNA e o PNC também reduzem a secreção de ADH pela hipófise posterior. Essas ações do PNA e PNC são mediadas pela ativação de receptores de membrana ligados

● Tabela 33-8. Hormônios que Regulam a Reabsorção de NaCl e Água

Hormônio*	Principais Estímulos	Sítio de Ação do Néfron	Efeito sobre Transporte
Angiotensina II	↑ Renina	TP, RAE, TD/DC	↑ Reabsorção de NaCl e H_2O
Aldosterona	↑ Angiotensina II, $[K^+]_p$	RAE, TD/DC	↑ Reabsorção de NaCl e $H_2O^†$
PNA, PNC, urodilatina	↑ VFEC	DC	↓ Reabsorção de H_2O e NaCl
Uroguanilina, guanilina	Ingestão oral de NaCl	TP, DC	↓ Reabsorção de H_2O e NaCl
Nervos simpáticos	↓ VFEC	TP, RAE, TD/DC	↑ Reabsorção de NaCl e $H_2O^†$
Dopamina	↑ VFEC	TP	↓ Reabsorção de H_2O e NaCl
ADH	P_{osm}, ↓ VFEC	TD/DC	↑ Reabsorção de $H_2O^†$

*Todos estes hormônios atuam dentro de minutos, exceto a aldosterona, que exerce sua ação sobre a reabsorção de NaCl com um atraso de 1 hora. A aldosterona atinge seu efeito máximo após alguns dias.
†O efeito sobre a reabsorção de H_2O não inclui o ramo ascendente espesso.
PNA, peptídeo natriurético atrial; PNC, peptídeo natriurético cerebral; PA, pressão arterial; DC, ducto coletor; TD, túbulo distal; VFEC, volume do fluido extracelular; $[K^+]_p$, concentração plasmática de K^+; P_{osm}, osmolalidade do plasma; TP, túbulo proximal; RAE, ramo ascendente espesso.

NO NÍVEL CELULAR

Sgk1 (cinase da estimulada por glicocorticoide no soro), uma cinase serina/teonina, desempenha papel importante na manutenção da homeostasia de NaCl e K^+ regulando a excreção de NaCl e K^+ pelos rins. Estudos em camundongos *knockout* para Sgk1 revelam que essa cinase é necessária para que os animais sobrevivam à severa restrição de NaCl e carga de K^+. A restrição de NaCl e a carga de K^+ aumentam a [aldosterona] do plasma, que rapidamente (em minutos) aumenta a expressão e fosforilação da proteína Sgk1. A fosforilação da Sgk1 aumenta a reabsorção de ENaC mediada por Na^+ no ducto coletor, principalmente pelo aumento no número de ENaCs na membrana plasmática apical das células principais e também pelo aumento no número de bombas de Na^+,K^+-ATPase na membrana basolateral. A Sgk1 fosforilada inibe a Nedd4-2, uma ligase de ubiquitina que monobiquitiniliza as subunidades de ENaC, tendo como alvo para elas a remoção endocítica da membrana plasmática e a destruição subsequente nos lisossomos. A inibição da Nedd4-2 pela Sgk1 reduz a monobiquitinilização de ENaC, assim reduzindo a endocitose e aumentando o número de canais na membrana. O mecanismo onde Sgk1 estimula a excreção de K^+ mediada pela ROMK precede o aumento na ENaC, ROMK e expressão da Na^+K^+ATPase estimuladas pela aldosterona, que levam a um atraso (> 4 horas), um aumento secundário no transporte de NaCl e K^+ pelo ducto coletor. Os polimofirmos ativos na Sgk1 causam um aumento na pressão sanguínea, presumivelmente pelo aumento na reabsorção pelo ducto coletor, que aumenta o volume do fluido extracelular e assim a pressão sanguínea. Como notado, CAP1 é uma protease serina que ativa diretamente a ENaC pela proteólise dos canais proteicos.

NA CLÍNICA

A **síndrome de Liddle** é uma desordem genética rara caracterizada pelo aumento na pressão sanguínea (*i. e.*, hipertensão) secundária ao aumento no volume do LEC. A síndrome de Liddle é causada pelas mutações ativas em cada subunidade β ou γ no canal de Na^+ epitelial (ENaC, que é composto de três subunidades α, β e γ). Estas mutações aumentam o número de canais de Na^+ na membrana apical das células principais e, assim, a quantidade de Na^+ reabsorvida por cada canal. Na síndrome de Liddle, a taxa de reabsorção renal de Na^+ é inapropriadamente alta, que leva a um aumento no volume do LEC e hipertensão.

Há duas formas diferentes de **pseudohipoaldosteronismo (PHA)** (*i. e.*, os rins reabsorvem NaCl como fazem quando os níveis de aldosterona estão baixos; entretanto, na PHA, os níveis de aldosterona estão elevados). A forma autossômica recessiva é causada por mutações inativadoras nas subunidades α, β ou γ do ENaC. A causa desta forma autossômica dominante é uma mutação inativadora no receptor mineralocorticoide. A PHA é caracterizada por um aumento na excreção de Na^+, uma redução no volume do LEC, hipercalemia e hipotensão.

NA CLÍNICA

Alguns indivíduos que expandem o volume do LEC e a pressão sanguínea elevada são tratados com fármacos que inibem a **enzima conversora de angiotensina** (inibidores da ECA, [p. ex., captopril, enalapril, lisinopril]) e assim abaixam o volume de fluidos e a pressão sanguínea. A inibição da ECA bloqueia a degradação da angiotensina I para a angiotensina II e assim abaixa os níveis de angiotensina II no plasma (ver texto para detalhes). Uma diminuição na concentração de angiotensina II no plasma tem três efeitos. Primeiro, a reabsorção de NaCl e água pelo néfron (especialmente o túbulo proximal) cai. Segundo, a secreção de aldosterona diminui, desta forma reduzindo a reabsorção de NaCl no ramo ascendente espesso, túbulo distal e ducto coletor. Terceiro, pelo fato de a angiotensina ser um vasoconstritor potente, uma redução em sua concentração permite que as arteríolas sistêmicas dilatem e assim abaixem a pressão arterial sanguínea. A ECA também degrada o hormônio vasodilatador bradicinina; os inibidores da ECA portanto aumentam a concentração de bradicinina. Assim, inibidores da ECA diminuem o volume do LEC e a pressão sanguínea arterial promovendo a excreção renal de NaCl e água e pela redução na resistência periférica total.

a guanilil ciclase, o que aumenta os níveis intracelulares do segundo mensageiro GMPc. O PNA induz natriurese e diurese mais intensa que o PNC.

A **urodilatina** e o PNA são codificados pelo mesmo gene e têm sequências de aminoácidos similares. A urodilatina é hormônio com 32 aminoácidos que difere do PNA pela adição de quatro aminoácidos na terminação amina. É secretada pelo túbulo distal e ducto coletor e não está presente na circulação sistêmica; assim, a urodilatina influencia apenas a função dos rins. A secreção de urodilatina é estimulada pelo aumento da pressão arterial e por aumento da função dos rins. A secreção de urodilatina é estimulada pelo aumento da pressão arterial e aumento do volume do LEC. Ela inibe a reabsorção de NaCl e de água na porção medular do ducto coletor. A urodilatina é um hormônio natriurético e diurético mais potente que o PNA, porque o pouco do PNA que entra nos rins, pelo sangue, é degradado pela endopeptidase neural que não tem qualquer efeito sobre a urodilatina.

As **uroguanilina** e **guanilina** são produzidas por células neuroendócrinas no intestino, em resposta à ingestão oral de NaCl. Esses hormônios entram na circulação e inibem a reabsorção de NaCl e água pelos rins, via ativação de receptores da guanilil ciclase ligados a membrana, que aumentam a [GMPc] intracelular. A res-

posta natriurética dos rins para uma carga de NaCl é mais pronunciada quando administrada por via oral do que quando é administrada por via intravenosa, porque a administração oral de NaCl causa a secreção de uroguanilina e guanilina.

As **catecolaminas** estimulam a reabsorção de NaCl. As catecolaminas liberadas pelos nervos simpáticos (norepinefrina) e medula da suprarrenal (epinefrina) estimulam a reabsorção de NaCl e água pelos túbulo proximal, ramo ascendente espesso da alça de Henle, túbulo distal e ducto coletor. Embora os nervos simpáticos não fiquem ativos quando o volume do LEC é normal, quando o volume de LEC diminui (p. ex., após a hemorragia), a atividade dos nervos simpáticos aumenta e estimula a reabsorção de NaCl e água por esses quatro segmentos do néfron.

Dopamina, uma catecolamina, é liberada pelos nervos dopaminérgicos nos rins e também é sintetizada pelas células do túbulo proximal. A ação da dopamina é oposta à da norepinefrina e da epinefrina. A secreção de dopamina é estimulada pelo aumento no volume do LEC e sua secreção inibe diretamente a reabsorção de NaCl e água no túbulo proximal.

Adrenomedulina é hormônio peptídico com 52 aminoácidos, produzido por diversos órgãos, incluindo os rins. A adrenomedulina induz diurese e natriurese acentuadas, e sua secreção é estimulada pela insuficiência cardíaca congestiva e a hipertensão. O efeito principal da adrenomedulina, sobre os rins, é o de aumentar a IFG e do fluxo sanguíneo renal e, assim, estimular, indiretamente, a excreção de NaCl e água.

O **ADH** regula a reabsorção de água. É o hormônio mais importante para regular a reabsorção de água nos rins (Capítulo 34). Esse hormônio é secretado pela glândula hipófise posterior em resposta ao aumento da osmolalidade do plasma (1% ou mais) ou diminuição do volume de LEC (> 5% a 10% do normal). O ADH aumenta a permeabilidade do ducto coletor para água. Aumenta a reabsorção de água pelo ducto coletor, devido ao gradiente osmótico que existe através da parede do ducto coletor (Capítulo 34). O ADH tem pequeno efeito sobre a excreção urinária de NaCl.

As **forças de Starling** regulam a reabsorção de NaCl e de água, pelo túbulo proximal. Como descrito acima, Na^+, Cl^-, HCO_3^-, aminoácidos, glicose e água são transportados para o espaço intercelular do túbulo proximal. As forças de Starling entre este espaço e os capilares peritubulares facilitam o movimento do fluido reabsorvido para os capilares. As forças de Starling através da parede dos capilares peritubulares exercem pressão hidrostática sobre o capilar peritubular (P_{pc}) e o espaço intercelular lateral (P_i) e a pressão oncótica no capilar peritubular (π_{pc}) e o espaço intercelular lateral (π_i). Assim, a reabsorção de água como resultado do transporte de Na^+ do fluido tubular para o espaço lateral intercelular é modificada pelas forças de Starling. Assim,

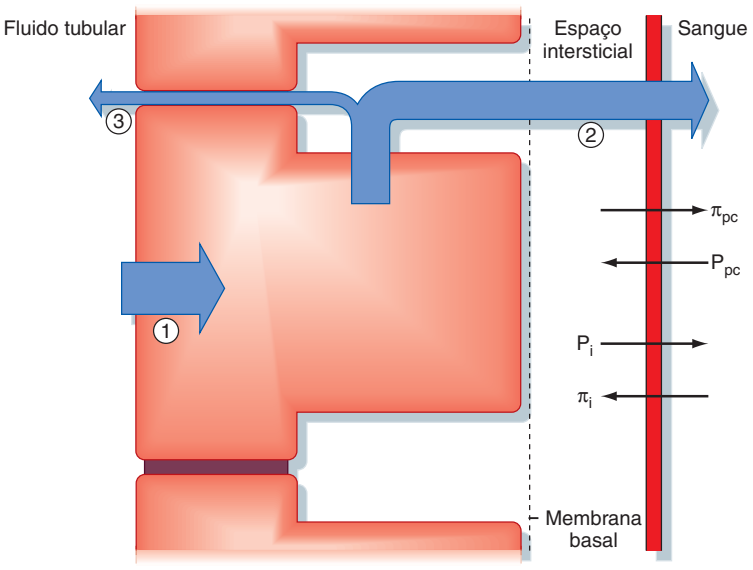
● Equação 33-2

$$J = K_f[(P_i - P_{pc}) + \sigma(\pi_{pc} - \pi_i)]$$

onde J é o fluxo (números positivos indicam o fluxo do espaço intercelular para o sangue). As forças de Starling que favorecem o movimento do interstício para os capilares peritubulares são π_{pc} e P_i (Fig. 33-10). As forças opostas às de Starling são π_i e P_{pc}. Normalmente, a soma das forças de Starling favorece o movimento do soluto e da água, do espaço intersticial para o capilar. Entretanto, alguns dos solutos e fluidos que entram no espaço intercelular lateral vazam de volta ao fluido tubular proximal. As forças de Starling não afetam o transporte pela alça de Henle, pelo túbulo distal e ducto coletor, porque esses segmentos são menos permeáveis à água que o túbulo proximal.

Numerosos fatores podem alterar as forças de Starling, através dos capilares peritubulares, envolvendo o túbulo proximal. Por exemplo, a dilatação das arteríolas eferentes aumenta a P_{pc}, enquanto a constrição da arteríola eferente a diminui. Aumento da P_{pc} inibe a reabsorção de soluto e de água pelo aumento do retorno de NaCl e de água através das junções fechadas, enquanto a diminuição estimula a reabsorção pela diminuição do retorno através dessas junções.

A pressão oncótica dos capilares peritubulares (π_{pc}) é parcialmente determinada pela intensidade da formação do ultrafiltrado glomerular. Por exemplo, se for



● **Figura 33-10.** Vias do transporte de soluto e de água através do túbulo proximal e as forças de Starling que modificam a reabsorção. (1) Soluto e água são reabsorvidos através da membrana apical. Esse soluto e a água, então, atravessam a membrana celular lateral. Algum soluto e água entram novamente no fluido tubular (3), e o remanescente entra no espaço intersticial e, então, flui para os capilares (2). A largura das setas é diretamente proporcional à quantidade de soluto e água que é movimentada pelas vias 1 a 3. As forças de Starling, através da parede dos capilares, determinam a quantidade de fluido que passa pela via 2 *versus* a via 3. Os mecanismos de transporte nas membranas celulares apicais determinam a quantidade de soluto e de água entrando na célula (via 1). P_i, pressão hidrostática intersticial; P_{pc}, pressão hidrostática capilar peritubular; π_i, pressão oncótica do fluido intersticial; π_{pc}, pressão oncótica do capilar peritubular. As setas finas através da parede dos capilares indicam a direção do movimento da água, em resposta a cada força.

assumido fluxo plasmático constante na arteríola aferente, as proteínas do plasma passam a ser menos concentradas no plasma que entra na arteríola eferente e nos capilares peritubulares, como menos ultrafiltrado é formado (*i. e.*, como o IFG diminui). Assim, a π_{pc} diminui. A π_{pc} está diretamente relacionada à **fração de filtração** (FF = IFG/fluxo plasmático renal [FPR]). Redução da FF resulta na diminuição na IFG, com FPR constante, por conseguinte, diminui a π_{pc}. Essa, por sua vez, aumenta o fluxo de volta de NaCl e de água do espaço lateral intercelular para o fluido tubular e, assim, diminui a reabsorção de soluto e água pelo túbulo proximal. O aumento da FF tem efeito oposto.

A importância das forças de Starling na regulação da reabsorção de soluto e de água pelo túbulo proximal é destacada pelo fenômeno do **balanço túbulo-glomerular (G-T).** As variações espontâneas da IFG alteram acentuadamente a carga filtrada de Na^+ (carga filtrada = IFG × $[Na^+]$ no fluido filtrado). Sem ajustes rápidos na reabsorção de Na^+, para contar as variações da filtração de Na^+, a excreção urinária de Na^+ flutuaria muito e perturbaria o balanço de Na^+ no corpo e alteraria o volume do LEC e a pressão arterial (ver Capítulo 34 para mais detalhes). Entretanto, variações espontâneas da IFG não alteram a excreção de Na^+ na urina, ou o balanço de Na^+, devido ao fenômeno do balanço G-T. Quando o balanço corporal de Na^+ é normal (*i. e.*, o volume do LEC é normal), o balanço G-T se refere ao fato de que a reabsorção de Na^+ e de água aumenta em proporção ao aumento da IFG e da carga filtrada de Na^+. Assim, fração constante de Na^+ filtrado e água é reabsorvida do túbulo proximal, apesar das variações da IFG. O resultado efetivo do balanço G-T é reduzir o impacto das variações da IFG sobre a quantidade de Na^+ e água que são excretadas na urina.

Dois mecanismos são responsáveis pelo balanço G-T. Um é relacionado às diferenças de pressão oncótica e hidrostática, entre os capilares peritubulares e o espaço intercelular lateral (*i. e.*, forças de Starling). Por exemplo, o aumento da IFG (com FPR constante) aumenta a concentração de proteína no plasma do capilar glomerular acima do normal. Esse plasma rico em proteínas deixa os capilares glomerulares, flui pelas arteríolas eferentes e entra nos capilares peritubulares. A π_{pc} aumentada promove aumento do movimento de solutos e fluidos do espaço lateral intercelular para os capilares peritubulares. Essa ação aumenta a reabsorção de soluto e água pelo túbulo proximal.

O segundo mecanismo responsável pelo balanço G-T é desencadeado pelo aumento da carga filtrada de glicose e de aminoácidos. Como discutido, a reabsorção de Na^+, na primeira metade do túbulo proximal, é acoplada à glicose e aos aminoácidos. A intensidade de reabsorção de Na^+, portanto, depende, parcialmente, da carga filtrada de glicose e de aminoácidos. À medida que a IFG e a carga filtrada de glicose e de aminoácidos aumentam, a reabsorção de Na^+ e água também aumentam.

Além do balanço G-T, outro mecanismo minimiza as variações da carga filtrada de Na^+. Como discutido no Capítulo 32, o aumento da IFG (e assim da quantidade de Na^+ filtrada pelo glomérulo) ativa o mecanismo de retroalimentação tubuloglomerular. Essa ação restabelece a IFG e a filtração de Na^+ a seus valores normais. Assim, variações espontâneas da IFG (p. ex., causadas por alterações da postura e da pressão arterial) aumentam a quantidade de Na^+ filtrada por apenas alguns minutos. Os mecanismos subjacentes ao balanço G-T mantêm a excreção urinária de Na^+ constante e assim mantém a homeostasia do Na^+ (e o volume do LEC e pressão arterial) até que a IFG retorne ao normal.

CONCEITOS-CHAVE

1. Os quatro segmentos principais do néfron (túbulo proximal, alça de Henle, túbulo distal e ducto coletor) determinam a composição e o volume da urina, pelos processos de reabsorção de solutos e água seletivos e secreção dos solutos.
2. A reabsorção tubular permite que os rins retenham substâncias que são essenciais e regulam seus níveis no plasma, alterando o grau em que eles são reabsorvidos. A reabsorção de Na^+, Cl^-, outros ânions e ânions e cátions orgânicos, juntos com a água, constituem a maior função do néfron. Aproximadamente, 25.200 mEq de Na^+ e 179 L de água são reabsorvidos por dia. As células do túbulo proximal reabsorvem 67% do ultrafiltrado glomerular, e as células da alça de Henle reabsorvem cerca de 25% do NaCl que foi filtrado e cerca de 15% da água que foi filtrada. Os segmentos distais do néfron (sistema do túbulo distal e ducto coletor) têm capacidade reabsortiva mais limitada. Entretanto, os ajustes finais na composição e no volume da urina, bem como a maioria da regulação pelos hormônios e outros fatores, ocorrem nos segmentos distais.
3. Secreção de substâncias para o fluido tubular é o meio para a excreção de vários produtos do metabolismo e também serve para eliminar ânions e cátions orgânicos exógenos (p. ex., fármacos) e poluentes do corpo. Muitos ânions e cátions orgânicos se ligam às proteínas plasmáticas e, portanto, não ficam disponíveis para a ultrafiltração. Assim, a secreção é sua via principal para excreção na urina.
4. Vários hormônios (incluindo angiotensina II, aldosterona, ADH, peptídeos natriuréticos [PNA, PNC e urodilatina], uroguanilina e guanilina), nervos simpáticos, dopamina e forças de Starling regulam a reabsorção de NaCl pelos rins. O ADH é o principal hormônio que regula a reabsorção de água.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 34

Controle da Osmolalidade e do Volume dos Fluidos Corporais

Os rins mantêm a osmolalidade e o volume dos fluidos corporais, dentro de faixa estreita, regulando a excreção de água e de NaCl, respectivamente. Este capítulo discute a regulação da excreção renal de água (concentração e diluição da urina) e a excreção de NaCl. A composição e volumes dos vários compartimentos de fluidos foram revisados no Capítulo 2.

CONTROLE DA OSMOLALIDADE DOS FLUIDOS CORPORAIS: CONCENTRAÇÃO E DILUIÇÃO DA URINA

Como descrito no Capítulo 2, a água representa cerca de 60% do corpo saudável humano adulto. A água corporal é dividida em dois compartimentos (*i. e.*, fluido intracelular [LIC] e fluido extracelular [LEC]), que estão em equilíbrio osmótico. A entrada de água no corpo ocorre em geral pela via oral. Entretanto, em situações clínicas, a infusão intravenosa é importante via de entrada da água.

Os rins são os responsáveis por regular o balanço de água e, na maioria das condições, formam a principal via de eliminação de água do corpo (Tabela 34-1). Outras vias de perda de água pelo corpo incluem a evaporação pelas células da pele e passagens respiratórias. Coletivamente, a perda de água por essas vias é chamada **perda insensível de água,** porque o indivíduo não percebe sua ocorrência. A produção de suor contribui para a perda adicional de água. A perda de água por esse mecanismo pode aumentar, acentuadamente, em ambiente quente, com o exercício ou em presença de febre (Tabela 34-2). Por fim, a água pode ser perdida nas condições normais pelo trato gastrointestinal. A perda de água fecal é, normalmente, pequena (quase 100 mL/dia), mas pode aumentar, de modo acentuado, com a diarreia (p. ex., 20 L/dia no cólera). O vômito também pode causar perda gastrointestinal de água.

Embora a perda de água pelo suor, defecação e evaporação dos pulmões e pele possa variar com as condições ambientais ou durante condições patológicas, a perda de água por essas vias não podem ser reguladas. Em contrapartida, a excreção renal de água é estreitamente regulada para manter o balanço adequado da água corporal. A manutenção do balanço da água requer que a ingestão e a perda de água sejam precisamente iguais. Se a ingestão excede a perda, ocorre o **balanço positivo de água.** Inversamente, se a ingestão for menor que a perda, ocorre o **balanço de água negativo.**

Quando a ingestão de água é baixa, ou a perda de água aumenta, os rins conservam água, produzindo pequeno volume de urina hiperosmótica, em relação ao plasma. Quando a ingestão de água é alta, é produzido grande volume de urina hipo-osmótica. No indivíduo normal, a osmolalidade da urina (U_{osm}) pode variar de, aproximadamente, 50 a 1.200 mOsm/kg H_2O, e o volume correspondente de urina pode variar entre 18 e 0,5 L/dia.

É importante reconhecer que os distúrbios do balanço da água são manifestados pelas alterações da osmolalidade dos fluidos corporais, medidos em geral pelas variações da osmolalidade do plasma (P_{osm}). Como o maior determinante da osmolalidade do plasma é o Na^+ (com seus ânions Cl^- e HCO_3^-), esses distúrbios resultam também em alterações da [Na^+] no plasma. Quando a [Na^+] anormal, no plasma, é notada no indivíduo, existe suspeita de problema no balanço de Na^+. Entretanto, o problema que é mais frequentemente relatado no balanço da água não é o balanço de Na^+. Como descrito adiante, as alterações do balanço do Na^+ resultam em alterações do volume do LEC, não em sua osmolalidade.

Sob condições estáveis, os rins controlam a excreção de água, independentemente de sua capacidade para controlar a excreção de várias outras substâncias, fisiologicamente importantes, como Na^+, K^+ e ureia. De fato, essa capacidade é necessária para a sobrevivência, por permitir o balanço da água, que pode ser atingido, sem alterar outras funções homeostáticas dos rins.

As seções seguintes discutem os mecanismos pelos quais os rins excretam urina hipo-osmótica (diluída) ou hiperosmótica (concentrada). O controle da secreção de vasopressina e seu importante papel na regulação da excreção da água, pelos rins, também são explicados (ver também Capítulo 40).

Hormônio Antidiurético

O hormônio antidiurético (ADH), ou **vasopressina,** atua sobre os rins para regular o volume e a osmolalidade da urina. Quando os níveis plasmáticos de ADH são baixos, grande volume de urina é excretado **(diurese),** e a urina é diluída*. Quando os níveis plasmáticos estão altos, pequeno volume de urina é excretado **(antidiurese)** e a urina é concentrada.

*Diurese é, simplesmente, grande débito urinário. Quando a urina contém, principalmente, água, é referida como **diurese de água**. Esta contrasta com a diurese vista com agentes diuréticos. Neste último caso, o débito urinário é grande, mas a urina contém soluto mais água. Esta é, às vezes, chamada de **diurese de soluto**.

● Tabela 34-1. Vias Normais de Ganho e Perda de Água em Adultos na Temperatura Ambiente (23°C)

Rota	mL/Dia
Ingestão de Água	
Fluido*	1.200
No alimento	1.000
Produzido metabolicamente do alimento	300
TOTAL	2.500
Excreção de Água	
Insensível	700
Suor	100
Fezes	200
Urina	1.500
TOTAL	2.500

*A ingestão de fluido varia muito por razões sociais e culturais.

● Tabela 34-2. Efeito da Temperatura Ambiente e do Exercício sobre a Perda e a Ingestão de Água em Adultos (mL/dia)

	Temperatura Normal	Tempo Quente*	Exercício Intenso Prolongado*
Perda de Água			
Perda Insensível			
Pele	350	350	350
Pulmões	350	250	650
Suor	100	1.400	5.000
Fezes	200	200	200
Urina*	1.500	1.200	500
Perda Total	2.500	3.400	6.700
Ingestão de Água para Manter o Balanço de Água	2.500	3.400	6.700

*No calor e durante o exercício intenso prolongado, o balanço de água é mantido pela ingestão aumentada de água. A excreção diminuída de água apenas pelos rins é insuficiente para manter o balanço de água.

NA CLÍNICA

Na clínica, a **hipo-osmolalidade** (uma redução na osmolalidade plasmática) desloca a água para as células e este processo resulta em intumescimento das células. Sintomas associados à hipo-osmolalidade são relacionados principalmente à perda de líquidos das células cerebrais. Por exemplo, uma queda rápida na P_{osm} pode alterar a função neurológica e consequentemente causar náusea, mal-estar, dor de cabeça, confusão, letargia, convulsões e coma. Quando a P_{osm} está aumentada (*i. e.*, **hiperosmolalidade**), a água é perdida das células. Estes sintomas são um aumento na P_{osm} que são também principalmente neurológicos e incluem letargia, fraqueza, convulsões, coma e mesmo a morte.

Sintomas associados a mudanças na osmolalidade do fluido corporal variam dependendo de quão rapidamente a osmolalidade é alterada. Mudanças rápidas na osmolalidade (*i. e.*, acima de um período de horas) são menos bem-tolerados que mudanças que ocorrem mais gradualmente (*i. e.*, acima de um período de dias a semanas). De fato, indivíduos nos quais alterações na osmolalidade do fluido corporal que se desenvolveu por um período de tempo maior podem estar totalmente assintomáticos. Isto reflete a habilidade das células de após um tempo eliminar os osmóis intracelulares, como ocorre com a hipo-osmolalidade, ou gerar novos osmóis intracelulares em resposta à hiperosmolalidade e, desta forma, minimizar as mudanças no volume celular dos neurônios. Isto tem importantes implicações clínicas quando se trata de um paciente com osmolalidade plasmática anormal. Por exemplo, a correção rápida da osmolalidade de um indivíduo que manteve por longo tempo a hipo-osmolalidade de seus fluidos corporais pode levar à desmielinização, especialmente da ponte, resultados que podem ser irreversíveis. Dependendo da extensão da desmielinização pontina, esta condição pode se fatal.

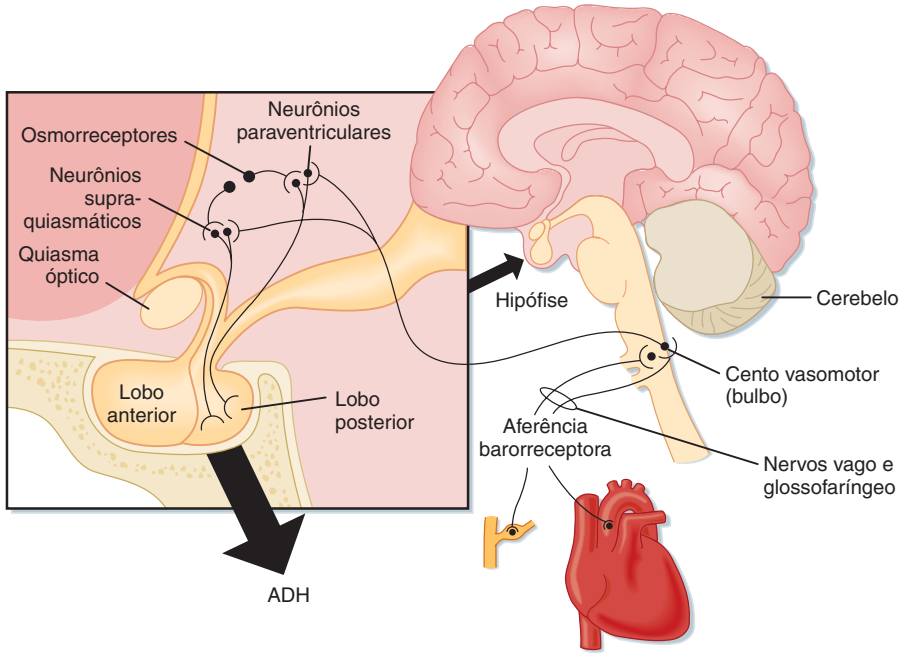
NO NÍVEL CELULAR

O gene para o ADH é encontrado no cromossomo 20. Ele contém aproximadamente 2.000 pares de bases com três exons e dois introns. O gene codifica para o pré-prohormônio que consiste em um peptídeo sinal, a molécula de ADH, a neurofisina e o glicopeptídeo (copeptina). Como a célula processa o pré-prohormônio, o peptídeo sinal é clivado no retículo endoplasmático rugoso. Uma vez empacotado em grânulos neurossecretórios, o pré-prohormônio é clivado em moléculas de ADH, neurofisina e copeptina. Os grânulos neurossecretórios são então transportados para o axônio na hipófise posterior e armazenados nas terminações nervosas até ser liberado. Quando os neurônios são estimulados a secretar ADH, o potencial de ação abre os canais de Ca^{++} na terminação nervosa, que aumenta a $[Ca^{++}]$ intracelular e causa a exocitose dos grânulos neurossecretórios. Todos os três peptídeos são secretados neste processo. A neurofisina e a copeptina não têm uma função fisiológica identificada.

O ADH é um pequeno peptídeo com nove aminoácidos de comprimento. É sintetizado em células neuroendócrinas, localizadas nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo*. O hormônio sintetizado é armazenado em grânulos que são transportados ao longo do axônio da célula e armazenados nas terminações nervosas, localizadas na neuro-hipófise (hipófise posterior). A anatomia do hipotálamo e da glândula hipófise é mostrada na Figura 34-1.

A secreção de ADH pela hipófise posterior pode ser influenciada por diversos fatores. Os dois principais

*Neurônios dos núcleos supraóptico e paraventricular sintetizam ADH ou seu peptídeo relacionado à ocitocina. As células secretoras de ADH predominam no núcleo supraóptico, enquanto os neurônios secretores de ocitocina são, em sua maioria, encontrados no núcleo paraventricular.



● **Figura 34-1.** Anatomia do hipotálamo e da glândula hipófise (secção médio sagital). Também são mostradas as vias envolvidas na regulação da secreção do ADH. As fibras aferentes dos barorreceptores cursam pelos nervos vago e glossofaríngeo. Na caixa fechada está a vista ampliada do hipotálamo e da glândula pituitária.

reguladores fisiológicos primários da secreção do ADH são a osmolalidade dos fluidos corporais (osmótico) e o volume e a pressão do sistema vascular (hemodinâmica). Outros fatores que podem alterar a secreção do ADH incluem a náusea (estímulo), peptídeo natriurético atrial (inibe) e a angiotensina II (estimula). Diversos fármacos, prescritos e não prescritos, também afetam a secreção de ADH. Por exemplo, a nicotina estimula a secreção, enquanto o etanol a inibe.

Controle Osmótico da Secreção de ADH

Variações da osmolalidade dos fluidos corporais desempenham o papel mais importante na regulação da secreção do ADH; variações tão pequenas quanto 1% são suficientes para alterá-la significativamente. Embora os neurônios nos núcleos supraóptico e paraventricular respondam às variações da osmolalidade do fluido corporal, alterando sua secreção de ADH, é claro que existem células distintas no hipotálamo anterior que são sensíveis às mudanças na osmolalidade do fluido corporal e, portanto, desempenham papel importante na regulação da secreção do ADH*. Essas células, chamadas osmorreceptores, parecem se comportar como osmômetros e detectam as variações da osmolalidade do fluido corporal, quando ocorre diminuição ou aumento. Os osmorreceptores respondem apenas a solutos no plasma que são osmóis efetivos (Capítulo 1). Por exemplo, a ureia é osmol ineficaz quando a função dos osmorreceptores é considerada. Assim, a elevação da concentração plasmática apenas da ureia tem pequeno efeito sobre a secreção do ADH.

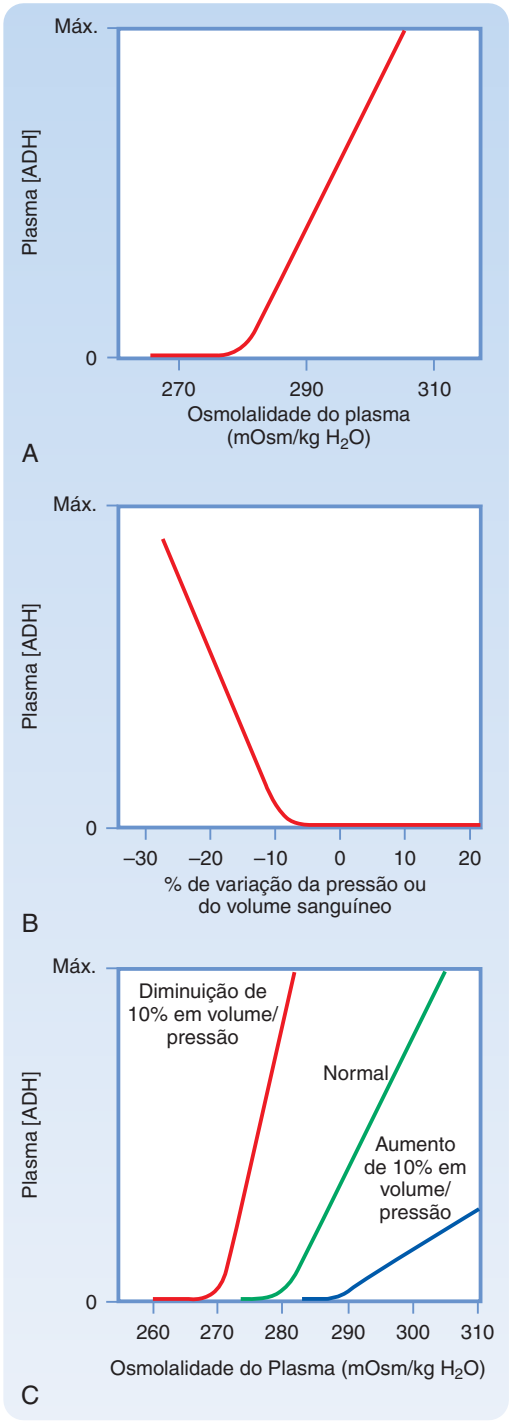
Quando a osmolalidade efetiva do plasma aumenta, os osmorreceptores enviam sinais para as células sintetizadoras e secretoras de ADH, localizadas nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo, e a síntese e a secreção de ADH são estimuladas. Inversamente, quando a osmolalidade efetiva do plasma é reduzida, a secreção é inibida. Como o ADH é degradado rapidamente no plasma, níveis circulantes podem ser reduzidos a zero, dentro de minutos, após a secreção ser inibida. Como resultado, o sistema do ADH pode responder rapidamente a flutuações da osmolalidade do fluido corporal.

A Figura 34-2, *A*, ilustra o efeito das variações da osmolalidade do plasma sobre os níveis circulantes de ADH. O grau de inclinação dessa relação é muito acentuado e explica a sensibilidade desse sistema. O ponto de equilíbrio do sistema é o valor da osmolalidade plasmática, no qual a secreção de ADH começa a aumentar. Abaixo desse ponto quase nenhum ADH é liberado. Esse ponto de equilíbrio varia entre os indivíduos e é determinado geneticamente. Em indivíduos saudáveis, ele varia de 275 a 290 mOsm/kg H_2O (média, ≈280 a 285 mOsm/kg H_2O). Diversos fatores fisiológicos podem também alterar o ponto de equilíbrio de um dado indivíduo. Como discutido adiante, as alterações do volume sanguíneo e da pressão podem deslocá-lo. Além disso, a gravidez é associada à redução do ponto de equilíbrio.

Controle Hemodinâmico da Secreção de ADH

Uma diminuição no volume sanguíneo ou da pressão também estimula a secreção de ADH. Os receptores responsáveis por essa resposta estão localizados em ambos os lados de pressão baixa (átrio esquerdo e grandes vasos pulmonares) e de pressão alta (arco aórtico e seio carotídeo), no sistema circulatório. Como os receptores de baixa pressão estão localizados no lado de alta complacência, no sistema circulatório (*i. e.*, venoso), e como a maioria do sangue está no lado venoso do sistema circulatório, esses receptores de baixa pressão podem ser vistos como respondendo ao volume vascular global. Os receptores de alta pressão respondem à pressão arterial. Os dois grupos de receptores são sensíveis ao estiramento da parede da estrutura, na qual eles estão localizados (p. ex., parede do átrio cardíaco, parede do arco aórtico) e são chamados baror-

*Foram identificados diversos locais para a localização dos osmorreceptores; um desses locais é o órgão vasculoso da lâmina terminal. Além disso, o órgão subfornical no lado de fora da barreira hematoencefálica responde aos níveis circulantes de angiotensina II.



● **Figura 34-2.** Controle osmótico e hemodinâmico da secreção do ADH. **A,** Efeito de variações da osmolalidade do plasma (volume e pressão arterial constantes) sobre os níveis plasmáticos de ADH. **B,** Efeito das variações do volume ou da pressão arterial (osmolalidade constante no plasma). **C,** Interações entre a osmolalidade e o volume sanguíneo e da pressão, estimulando os níveis plasmáticos de ADH.

receptores. Sinais desses receptores são enviados pelas fibras aferentes dos nervos vago e glossofaríngeo para o tronco cerebral (núcleo do trato solitário do bulbo), que é parte do centro que regula a frequência cardíaca e a pressão arterial (ver também o Capítulo 18). Sinais são, então, emitidos pelo tronco cerebral para as células secretoras de ADH, nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo. A sensibilidade do sistema barorreceptor é menor que a dos osmorreceptores e redução de 5% a 10% do volume sanguíneo ou da pressão é necessária para que a secreção de ADH seja estimulada. Isto é ilustrado na Figura 34-2, *B*. Diversas substâncias foram testadas como capazes de alterar a secreção de ADH, por meio de seus efeitos sobre a pressão arterial, incluindo a bradicinina e a histamina, que baixa a pressão e estimula a secreção de ADH e a norepinefrina, que aumenta a pressão arterial e inibe a secreção de ADH.

Alterações do volume e da pressão sanguínea também afetam a resposta às variações da osmolalidade do fluido corporal (Fig. 34-2, *C*). Com a diminuição do volume ou da pressão sanguínea, o ponto de equilíbrio é deslocado para valores mais baixos da osmolalidade e essa relação é mais acentuada Em termos de sobrevida do indivíduo, isso significa que, quando em situações de colapso circulatório, os rins continuarão a conservar água, muito embora reduzam a osmolalidade dos fluidos corporais. Com aumento do volume sanguíneo ou da pressão, ocorre o oposto. O ponto de equilíbrio é deslocado para valores mais altos de osmolalidade e a inclinação diminui.

Ações do ADH sobre os Rins

A ação primária do ADH sobre os rins é aumentar a permeabilidade do ducto coletor à água. Além disso e de modo importante, o ADH aumenta a permeabilidade da porção medular do ducto coletor à ureia. Por fim, o ADH estimula a reabsorção de NaCl pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle, pelo túbulo distal e ducto coletor.

As ações do ADH sobre a permeabilidade do ducto coletor à água têm sido extensivamente estudadas. O ADH se liga ao receptor na membrana basolateral da célula. Esse receptor é chamado receptor V_2 (*i. e.*, receptor de vasopressina tipo 2)*. A ligação a este receptor, acoplado à adenil ciclase via uma proteína G estimulatória (G_s), aumenta os níveis intracelulares de AMPc. O aumento intracelular de AMPc ativa a proteinocinase A (PKA), que, consequentemente, resulta na inserção de vesículas contendo canais de água aquaporina 2 (AQP2), na membrana apical da célula, assim como na síntese de mais AQP2 (Fig. 34-3). Com a remoção do ADH, esses canais de água são reinternalizados na célula, e a membrana apical é, uma vez mais, impermeável à água. Esse vai-e-vem dos canais de água, dentro e fora da membrana apical, é mecanismo rápido para o controle da permeabilidade da membrana à água. Como a membrana basolateral é livremente permeável à água, como resultado da presença de canais de água AQP3 e AQP4, qualquer água que entre na célula, através dos canais de água na membrana apical, que atravessem a membrana basolateral, resultam na absorção efetiva de água pelo lúmen tubular.

Além dos efeitos agudos do ADH já descritos, esse hormônio regula a expressão de AQP2 (e AQP3). Quando grandes volumes de água são ingeridos, dentro de período estendido (p. ex., polidipsia psicogênica), a

*Um receptor diferente de ADH (receptor V1) está presente no músculo liso vascular. Esse receptor medeia a resposta vasoconstritora ao ADH. É essa ação que contribui para o seu nome alternativo, vasopressina.

NA CLÍNICA

A liberação inadequada de ADH da hipófise posterior resulta na excreção de grandes volumes de urina diluída **(poliúria).** Para compensar esta perda de água, o indivíduo deve ingerir grandes volumes de água **(polidipsia)** para manter constante a osmolalidade do fluido corporal. Se o indivíduo é privado de água, os fluidos corporais se tornarão hiperosmóticos. Esta condição é chamada de **diabetes central insipidus** ou diabetes hipofisário insipidus. O diabetes insipidus central pode ser herdado, embora ele seja raro. Ocorre mais comumente após trauma na cabeça e em neoplasmas ou infecções no cérebro. Indivíduos com o diabetes central insipidus têm o problema de concentrar a urina que pode ser corrigido pela administração de ADH exógeno.

A forma herdada (autossômica dominante) foi mostrada como representante de múltiplas mutações no gene do ADH. Em pacientes com esta forma de diabetes central insipidus, mutações foram identificadas em todas as regiões do gene do ADH (*i. e.*, ADH, copeptina e neurofisina). A mutação mais comum é encontrada na porção da neurofisina do gene. Em cada uma destas situações há um defeito no transporte de peptídeos, com acúmulo anormal no retículo endoplasmático. Acredita-se que este acúmulo anormal no retículo endoplasmático resulte na morte das células secretoras de ADH dos núcleos supraóptico e paraventricular.

A **síndrome de secreção inapropriada do ADH (SIADH)** é problema clínico comum, caracterizado pelos níveis plasmáticos de ADH que ficam elevados acima do que seria esperado, com base na osmolalidade dos fluidos corporais e do volume e da pressão sanguínea — assim o termo secreção inapropriada de ADH. Indivíduos com SIADH retêm água e seus fluidos corporais ficam, progressivamente, hipo-osmóticos. Além disso, sua urina é mais hiperosmótica que o esperado, baseado na baixa osmolalidade dos fluidos corporais. A SIADH pode ser causada por infecções e neoplasmas no cérebro, por fármacos (p. ex., fármacos antitumores), doenças pulmonares e carcinoma do pulmão. Muitas dessas condições estimulam a secreção de ADH, alterando as aferências neurais para as células secretoras do ADH. Entretanto, carcinoma de células pequenas ou pulmão produz e secreta diversos peptídeos, incluindo o ADH.

NO NÍVEL CELULAR

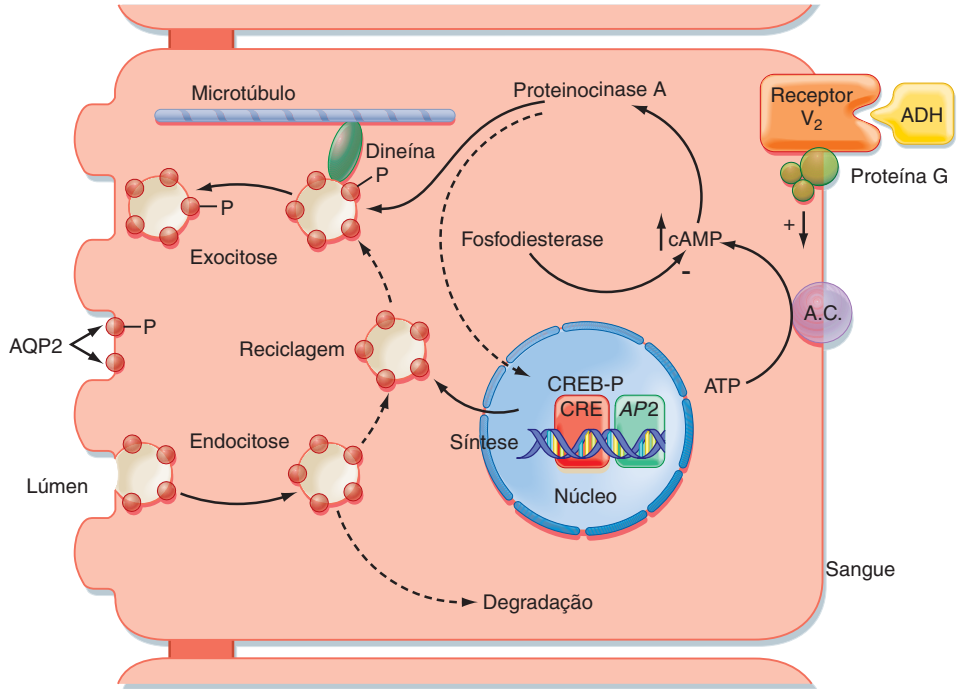
O gene para o receptor V_2 está localizado sobre o cromossomo X. Ele codifica para uma proteína de 371 aminoácidos que está na família de receptores que tem sete domínios transmembrana e são acoplados às proteínas G heterotriméricas. Como mostrado na Figura 34-3, a ligação de ADH com seu receptor na membrana basolateral ativa a adenilciclase. O aumento do AMPc intracelular ativa a proteína quinase (PKA), que resulta na fosforilação dos canais de água AQP2, assim como a transcrição aumentada do gene AQP2 via ativação do elemento de resposta do AMPc (CRE). Vesículas contendo o AQP2 fosforilado se movem em direção à membrana apical ao longo dos microtúbulos direcionados pela dineína motora molecular. Uma vez próximo da membrana apical, proteínas chamadas SNAREs interagem com vesículas contendo AQP2 e facilitam a fusão destas vesículas com a membrana. A adição do AQP2 à membrana permite que a água entre na célula direcionada pelo gradiente osmótico (osmolalidade do lúmen < osmolalidade celular). A água que existe na célula atravessa a membrana basolateral através dos canais de água AQP3 e AQP4, que estão constitutivamente presentes na membrana basolateral. Quando o receptor V_2 não está ocupado pelo ADH, os canais AQP2 de água são removidos da membrana apical pela endocitose mediada pela clarina, assim, tornando a membrana novamente impermeável à água. As moléculas endocitadas pelos AQP2 podem ser armazenadas nas vesículas citoplasmáticas, prontas para reinserção na membrana apical quando os níveis de ADH no plasma aumentam ou degradam.

Recentemente, foram encontrados indivíduos que têm mutações ativadas (ganho de função) no gene do receptor V_2. Assim, o receptor está constitutivamente ativado mesmo na ausência de ADH. Estes indivíduos têm achados laboratoriais similares àqueles vistos na SIADH, incluindo a osmolalidade plasmática reduzida, **hiponatremia** ($[Na^+]$ reduzida no plasma) e a urina mais concentrada do que o esperado de um corpo com reduzida osmolalidade dos fluidos corporais. Entretanto, diferente da SIADH, onde os níveis circulantes de ADH estão elevados e desta forma são responsáveis pela retenção de água pelos rins, estes indivíduos têm níveis indetectáveis de ADH no seu plasma. Esta nova entidade clínica foi chamada de **"síndrome nefrogênica da antidiurese inapropriada".**

expressão de AQP2 e AQP3 no ducto coletor é reduzida. Como consequência, quando a ingestão de água é restrita, esses indivíduos não podem concentrar maximamente sua urina. Ainda, em estados de ingestão restrita de água, a expressão de AQP2 e AQP3 no ducto coletor aumenta e dessa forma facilita a excreção de urina maximamente concentrada.

Fica também claro que a expressão de AQP2 (e, em algumas instâncias, também o AQP3) varia em condições patológicas, associadas a distúrbios da concentração e da diluição da urina. Como discutido, a expressão do AQP2 é reduzida em várias condições associadas à diminuição da capacidade de concentrar a urina. Como contraste, nas condições associadas à retenção de água, como a insuficiência cardíaca congestiva, a cirrose hepática e a gravidez, a expressão do AQP2 é aumentada.

O ADH também aumenta a permeabilidade da parte medular terminal do ducto coletor à ureia. Isso resulta em aumento da reabsorção de ureia e aumento na osmolalidade do fluido intersticial medular. A membrana apical das células da parte medular do ducto coletor



● **Figura 34-3.** Ação do ADH via receptor V_2, na célula principal do trecho final do túbulo distal e no ducto coletor. Ver texto para detalhes. A.C., adenil ciclase; *AP2*, gene aquaporina 2; AQP2, aquaporina 2; CRE, elemento de resposta ao AMPc; CREB-P, resposta ao AMPc fosforilado e elemento de ligação às proteínas; -P, proteína fosforilada. (Adaptado e modificado de Brown D, Nielsen, S. In Brenner BM [ed]: The Kidney, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2004.)

contém dois diferentes transportadores de ureia (UT-A1 e UT-A3)*. O ADH, atuando por meio da cascata de AMPc/PKA, aumenta a permeabilidade da membrana apical à ureia. Esse aumento da permeabilidade está associado à fosforilação do UT-A1 e, talvez, também do UT-A3. O aumento da osmolalidade do fluido intersticial da medula renal eleva também a permeabilidade do ducto coletor à ureia. Esse efeito é mediado pela via da fosfolipase C e envolve a fosforilação da proteinocinase C. Assim, esse efeito é distinto e aditivo ao do ADH.

Além desse efeito agudo, sobre a permeabilidade do ducto coletor à ureia, o ADH também aumenta a abundância do UT-A1, nos estados crônicos de restrição de água. Como contraste, com sobrecarga de água (*i. e.*, supressão dos níveis de ADH), a abundância de UT-A1 no ducto coletor é reduzida.

O ADH também estimula a reabsorção de NaCl pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle, pelo túbulo distal e segmento cortical do ducto coletor. Esse aumento da reabsorção de Na^+ está associado ao aumento de transportadores importantes de Na^+: simporte $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$ (pelo segmento ascendente espesso da alça de Henle), simporte Na^+-Cl^- (túbulo distal) e o canal epitelial de Na^+ (ENaC, no túbulo distal e ducto coletor). Acredita-se que a estimulação do transporte de NaCl, pelo segmento ascendente espesso, possa ajudar a manter o interstício medular hiperosmótico, o que é necessário para a absorção de água na porção medular do ducto coletor (ver adiante).

*A localização do UT-A3 é específico da espécie. Em algumas espécies, fica localizado na membrana apical, enquanto, em outras, é encontrado na membrana basolateral.

Sede

Além de afetar a secreção de ADH, as variações da osmolalidade plasmática e do volume ou da pressão sanguínea levam a alterações na percepção da sede. Quando a osmolalidade do fluido corporal está aumentada ou o volume ou pressão sanguínea estão reduzidos, o indivíduo percebe a sede. Desses estímulos, a hipertonicidade é a mais potente. Aumento da osmolalidade plasmática por apenas 2% a 3% produz forte desejo de beber água, enquanto diminuições do volume e da pressão sanguínea, na faixa de 10% a 15%, são necessárias para produzir a mesma resposta.

Como já discutido, existe limiar geneticamente determinado para a secreção do ADH (*i. e.*, osmolalidade dos fluidos corporais acima da qual aumenta a secreção de ADH). De maneira similar, existe limiar determinado geneticamente para desencadear a sensação de sede. Entretanto, o limiar da sede é mais alto que o limiar para a secreção do ADH. Em média, o limiar para a secreção do ADH é de cerca de 285 mOsm/kg H_2O, enquanto o limiar da sede é de aproximadamente 295 mOsm/kg H_2O. Devido a essa diferença, a sede é estimulada na osmolalidade do fluido corporal em que a secreção de ADH já é máxima.

Os centros neurais envolvidos na regulação da captação de água (centro da sede) estão localizados na mesma região do hipotálamo, envolvidas na regulação da secreção de ADH. Entretanto, não está claro se as mesmas células servem às duas funções. De fato, a resposta da sede, como a regulação da secreção de ADH, ocorre apenas em resposta a osmoles efetivos (p. ex., NaCl). Menos ainda é conhecido sobre as vias envolvidas na resposta da sede, na diminuição do volume ou

da pressão sanguínea, mas acredita-se que eles sejam os mesmos que os envolvidos na regulação relacionada ao volume e pressão da secreção do ADH. A angiotensina II, atuando sobre as células do centro da sede (órgão subfornical), também provoca sensação de sede. Como os níveis de angiotensina II estão aumentados, quando o volume e a pressão sanguínea estão reduzidos, esse efeito da angiotensina II contribui para a resposta homeostática que restaura e mantém os fluidos corporais, em seus volumes normais.

A sensação de sede é satisfeita pelo ato de beber água, mesmo antes que água suficiente seja absorvida pelo trato gastrointestinal, para corrigir a osmolalidade do plasma. Os receptores orofaríngeos e gastrointestinais superiores parecem estar envolvidos nessa resposta. Entretanto, o alívio da sensação de sede, via esses receptores, tem vida curta e a sede só é completamente satisfeita quando a osmolalidade do plasma ou o volume ou a pressão sanguínea é corrigida.

NA CLÍNICA

O ducto coletor de alguns indivíduos não responde normalmente ao ADH. Estes indivíduos não podem concentrar maximamente sua urina e consequentemente têm poliúria e polidipsia. Esta entidade clínica é chamada de **diabetes insipidus nefrogênico** para distingui-la do diabetes insipidus central. O diabetes insipidus nefrogênico pode resultar em um número de desordens sistêmicas, e mais raramente ocorre como resultado de desordens herdadas. Muitas das formas adquiridas do diabetes insipidus nefrogênico são resultados da expressão diminuída do AQP2 no ducto coletor. A expressão diminuída do AQP2 tem sido documentada em defeitos na concentração de urina associado à hipocalemia, ingestão de lítio (alguns graus de diabetes insipidus nefrogênico desenvolve em 35% dos indivíduos que tomam lítio por desordens bipolares), obstrução ureteral, dieta com baixa proteína e hipercalcemia. As formas herdadas do diabetes insipidus nefrogênico reflete as mutações no receptor de ADH (receptor V_2) ou na molécula de AQP2. Destes, aproximadamente 90% das formas hereditárias do diabetes insipidus nefrogênico são resultado de mutações no gene do receptor V_2, com os outros 10% resultantes das mutações no gene para AQP2. Porque o gene para o receptor V_2 está localizado no cromossomo X, estas formas herdadas são ligadas ao X. Há mais de 150 mutações no gene do receptor V_2 que já foram descritas. A maioria das mutações resulta no aprisionamento do receptor no retículo endoplasmático da célula e apenas alguns casos resultam na expressão na superfície do receptor V_2 que não se ligará ao ADH. O código genético para o AQP2 está localizado no cromossomo 12 e é herdado em ambos os defeitos recessivo e dominante. Como notado no Capítulo 1, as aquaporinas existem como homotetrâmeros. Esta formação homotetrâmera explica a diferença entre as duas formas do diabetes insipidus nefrogênico. Na forma recessiva, os heterozigotos produzem ambas as moléculas normal e com defeito da AQP2. O monômero com defeito do AQP2 está retido no retículo endoplasmático da célula e assim, os homotetrâmeros formados contêm apenas moléculas normais. Assim, as mutações em ambos os alelos são necessários para produzir o diabetes insipidus nefrogênico. Na forma dominante autossômica, os monômeros com defeito podem formar tetrâmeros com monômeros normais, assim como monômeros defeituosos. Entretanto, estes tetrâmeros são incapazes de transitar para a membrana apical.

NA CLÍNICA

Com acesso adequado à água, o mecanismo da sede pode evitar o desenvolvimento da hiperosmolalidade. De fato, é este mecanismo o responsável pela polidipsia vista em resposta à poliúria de ambos os diabetes insipidus central e nefrogênico.

A ingestão de água também é influenciada por fatores sociais e culturais. Assim, indivíduos ingerirão água mesmo na ausência da sensação de sede. Normalmente, os rins são capazes de excretar este excesso de água porque podem excretar acima de 18 L/dia de urina. Entretanto, em algumas situações, o volume de água ingerido excede a capacidade dos rins de excretar água, especialmente acima de curtos períodos. Quando isto ocorre, os fluidos corporais tornam-se hipo-osmóticos. Um exemplo de como a ingestão de água pode exceder a capacidade dos rins de excretar água é a corrida a longa distância. Um estudo recente dos participantes da Maratona de Boston descobriram que a hiponatremia desenvolveu em 13% dos corredores durante o curso da corrida.* Isto reflete a prática de alguns corredores de ingerir água, ou outros líquidos hipotônicos, durante a corrida, para permanecerem "bem-hidratados". Além disso, a água é produzida do metabolismo do glicogênio e triglicerídeos usados como combustíveis para o músculo exercitado. A hiponatremia se desenvolveu porque durante a corrida eles ingeriram, como gerado pelo metabolismo, mais água que seus rins são capazes de excretar ou foi perdida pelo suor. Em alguns corredores a hiponatremia foi grave o suficiente para provocar sintomas neurológicos descritos previamente.

Pode-se encontrar na recomendação popular que deve-se beber 8 copos de água por dia (a recomendação 8 × 8). Beber este volume de água forneceria inúmeros benefícios à saúde. Como resultado, parece que todos agora têm uma garrafa de água como companhia constante. Embora a ingestão deste volume de água durante o dia (aproximadamente 2 L) não prejudique a maioria dos indivíduos, não há evidência científica que sustente o benefício à saúde descrito pela recomendação 8 × 8†. De fato, a maioria dos indivíduos adquire quantidades de água por meio da comida que ingerem e os fluidos que vêm junto com as refeições.

NA CLÍNICA — CONT.

A quantidade máxima de água que pode ser excretada pelos rins depende da quantidade de soluto excretado, que depende da ingestão de comida. Por exemplo, com a urina diluída ao máximo (U_{osm} = 50 mOsm/kg H_2O), o débito de urina máximo de 18 L/dia será atingido apenas se a taxa de excreção de soluto for de 900 mmol/dia.

● Equação 34-1

$$U_{osm} = \text{Soluto excretado/volume excretado}$$
$$50 \text{ mOsm/kg } H_2O = 900 \text{ mmol/18 L}$$

Se a excreção de soluto é reduzida, como comumente ocorre quando se reduz a ingestão de comida, o débito máximo da urina diminuirá. Por exemplo, se a excreção de soluto é de apenas 400 mmol/dia, o débito máximo de urina (a U_{osm} = 50 mOsm/kg H_2O) se apenas 8 L/dia pode ser atingido. Assim, indivíduos com ingestão reduzida de alimentos têm reduzida capacidade de excretar água.

*Ver Almond CS et al.: Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. N Engl. J. Med. 2005; 352:1150, 2005.
†Ver Valtin H. "Drink at least eight glasses of water a day. Really? Is there a scientific evidence for "8 × 8"? Am J Physiol Reg Integr Comp Physio 283: R993, 2002.

Deveria estar aparente que os sistemas do ADH e da sede trabalham em conjunto, para manter o balanço de água. Aumento da osmolalidade do plasma provoca o beber e, via ação do ADH sobre os rins, a conservação de água. Em contrapartida, quando a osmolalidade plasmática é diminuída, a sede é suprimida e, na ausência de ADH, a excreção renal de água é aumentada. Entretanto, na maior parte do tempo, a ingestão de fluidos é ditada por fatores culturais e situações sociais. Esse é especialmente o caso quando a sede não é estimulada. Nessa situação, a manutenção da osmolalidade normal dos fluidos corporais depende da capacidade dos rins de excretar água. Como o rim realiza isso é discutido em detalhe nas próximas seções deste capítulo.

Mecanismos Renais de Diluição e Concentração da Urina

Sob circunstâncias normais, a excreção de água é regulada separadamente da excreção de solutos. Para que isso ocorra, os rins devem ser capazes de excretar urina que é hipo-osmótica ou hiperosmótica, em relação aos fluidos corporais. Essa capacidade para excretar urina de osmolalidade variada, por sua vez, requer que o soluto seja separado da água, em algum ponto do néfron. Como discutido no Capítulo 33, a reabsorção do soluto no túbulo proximal resulta na reabsorção de quantidade proporcional de água. Assim, o soluto e a água não são separados nessa porção do néfron. Além disso, essa proporcionalidade entre a água do túbulo proximal e a reabsorção de soluto ocorre de modo independente de se o rim excreta urina diluída ou concentrada. Assim, o túbulo proximal reabsorve grande parte da carga filtrada do soluto e água, mas não produz fluido tubular diluído ou concentrado. A alça de Henle, em particular, o segmento ascendente espesso, é o principal local onde soluto e água são separados. Consequentemente, a excreção de urina diluída ou concentrada requer o funcionamento normal da alça de Henle.

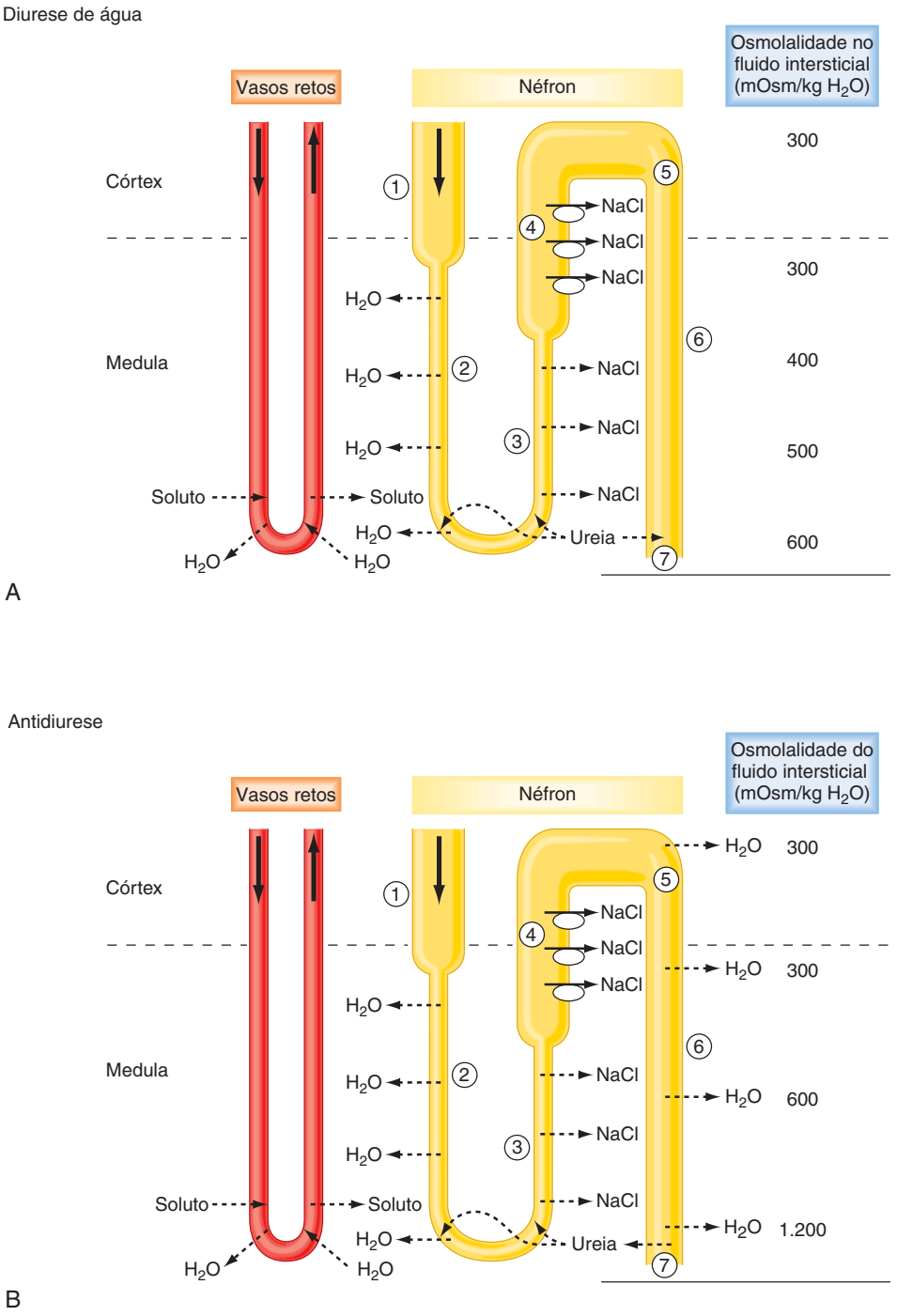
A excreção de urina hipo-osmótica é relativamente fácil de entender. O néfron deve simplesmente reabsorver soluto do fluido tubular e não permitir que também ocorra a reabsorção de água. Como já notado e descrito em mais detalhe mais adiante, a reabsorção do soluto sem concomitante reabsorção de água ocorre no ramo ascendente da alça de Henle. Sob condições apropriadas (*i. e.*, na ausência do ADH), o túbulo distal e o ducto coletor também diluem o fluido tubular.

A excreção de urina hiperosmótica é mais complexa e, assim, mais difícil de entender. Esse processo, em essência, envolve a remoção de água do fluido tubular, sem o soluto. Como o movimento de água é passivo e impulsionado pelo gradiente osmótico, o rim deve gerar um compartimento hiperosmótico que, então, reabsorve água osmoticamente do fluido tubular. O compartimento do rim que serve essa função é o interstício na medula renal. A alça de Henle e, em particular, o ramo ascendente espesso, é fundamental para gerar o interstício medular hiperosmótico. Uma vez estabelecido, esse compartimento hiperosmótico impulsiona a reabsorção de água, no ducto coletor, e, assim, concentra a urina.

A Figura 34-4 resume as características essenciais dos mecanismos pelos quais o rim excreta urina diluída ou concentrada. A Tabela 34-3 resume as propriedades de transporte e permeabilidade passiva dos segmentos do néfron envolvidos nestes processos.

Primeiro, é discutido como os rins excretam a urina diluída **(diurese de água)** quando os níveis de ADH são baixos ou zero. Os seguintes números se referem aos nos círculos da Figura 34-4, *A*:

1. O fluido entrando no segmento descendente fino da alça de Henle, vindo do túbulo proximal, é isosmótico em relação ao plasma. Isso reflete a natureza isosmótica da reabsorção de água e do soluto no túbulo proximal (Capítulo 33).
2. O segmento descendente fino é muito permeável à água e muito menos aos solutos, como o NaCl e a ureia. (*Nota*: Ureia é osmol ineficaz em muitos tecidos, mas é osmol efetivo em muitas porções do néfron [Tabela 34-3].) Consequentemente, à medida que o fluido desce pelo ramo descendente fino mais profundamente na medula hiperosmótica, a água é reabsorvida (via AQP1) como resultado do gradiente osmótico criado, através do ramo descendente fino, pelo NaCl e pela ureia, presentes em altas concentrações no interstício medular (ver adiante). Por esse processo, o fluido tubular na alça tem osmolalidade igual à do fluido intersticial ao seu redor. Embora a osmolalidade do fluido tubular e intersticial seja similar à da alça, suas composições diferem. A concentração de NaCl no fluido tubular é maior que no fluido intersticial ao redor. Entretanto, a concentração de ureia no fluido tubular é menor que a do fluido intersticial (ver adiante).
3. O segmento ascendente fino é impermeável à água, mas, permeável ao NaCl. Consequentemente, à medida que o fluido tubular se move para cima pelo seg-



● **Figura 34-4.** Esquema dos segmentos do néfron, envolvidos na diluição e na concentração da urina. São mostrados alças de Henle dos néfrons justaglomerulares. **A,** Mecanismo de excreção de urina diluída (diurese de água). O ADH está ausente e o ducto coletor é, essencialmente, impermeável à água. Note também que, durante a diurese de água, a osmolalidade no interstício medular fica reduzida como resultado do fluxo sanguíneo aumentado, nos vasos retos e entrada de pouca ureia no ducto coletor medular. **B,** Mecanismo de excreção de urina concentrada (antidiurese). Os níveis plasmáticos de ADH são máximos, e o ducto coletor é muito permeável à água. Nessa condição, o gradiente intersticial é máximo.

mento ascendente, o NaCl é reabsorvido passivamente, porque a concentração de NaCl no fluido tubular é mais alta do que no fluido intersticial. Como resultado, o volume do fluido tubular permanece inalterado, ao longo do comprimento do ramo ascendente fino, mas a concentração do NaCl diminui. Assim, o fluido sobe pelo ramo ascendente fino, se torna menos concentrado que o fluido intersticial ao seu redor (*i. e.*, começa a diluição no fluido tubular).

4. O segmento ascendente espesso da alça de Henle é impermeável à água e à ureia. Essa parte do néfron reabsorve ativamente o NaCl do fluido tubular e, assim, o dilui. A diluição ocorre em tal grau, que esse segmento é, frequentemente, referido como **segmen-**

to diluidor do néfron. O fluido que deixa o ramo ascendente espesso é hipo-osmótico em relação ao plasma (aproximadamente 150 mOsm/kg H_2O).

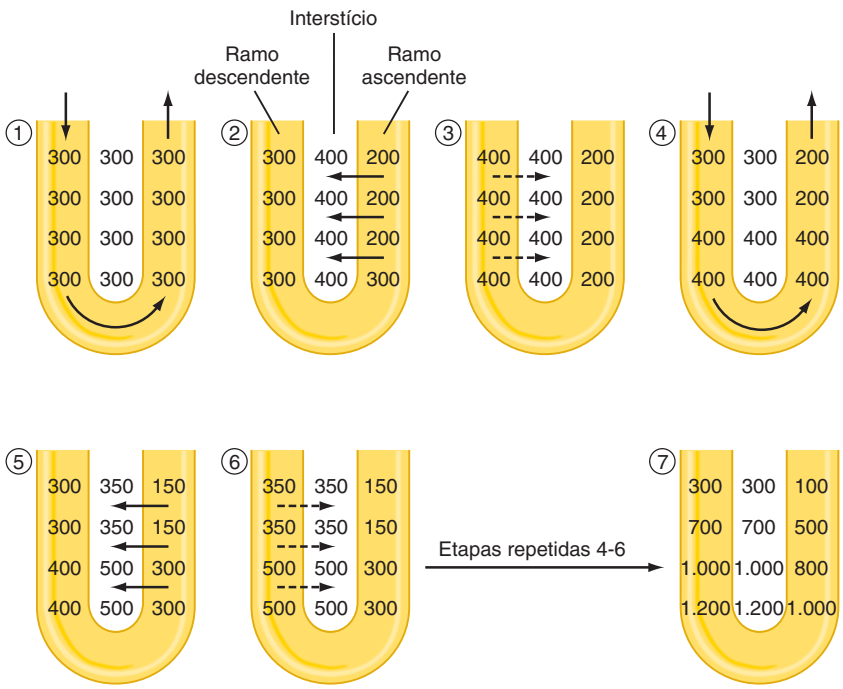
5. O túbulo distal e a parte cortical do ducto coletor reabsorve ativamente NaCl e são impermeáveis à ureia. Na ausência do ADH esses segmentos não são permeáveis à água. Assim quando o ADH está ausente ou presente em pequenos níveis (*i. e.*, osmolalidade plasmática reduzida), a osmolalidade do fluido do túbulo nesses segmentos é diminuída ainda mais, pois o NaCl é reabsorvido sem a água. Nessa situação, o fluido deixando a porção cortical do ducto coletor é hipo-osmótico com relação ao plasma (cerca de 50 a 100 mOsm/kg H_2O).
6. O ducto coletor medular reabsorve ativamente NaCl. Mesmo na ausência do ADH, esse segmento é ligeiramente permeável à água e à ureia. Consequentemente, pouca ureia entra no ducto coletor, vinda do interstício medular e pequeno volume de água é reabsorvido.
7. A urina tem osmolalidade tão baixa quanto cerca de 50 mOsm/kg H_2O e contém baixas concentrações de NaCl e ureia. O volume excretado de urina pode ser tanto quanto 18 L/dia ou, aproximadamente, 10% da filtração glomerular (IFG).

A seguir, como os rins excretam urina concentrada **(antidiurese),** é discutido quando a osmolalidade do plasma e os níveis plasmáticos do ADH são altos. Os seguintes números se referem aos nos círculos da Figura 34-4, *B*:

1-4. Essas etapas são similares aos para a produção da urina diluída. Um ponto importante no entendimento de como é produzida a urina concentrada é reconhecer que, embora a reabsorção de NaCl pelo segmento ascendente fino e espesso da alça de Henle dilui o fluido tubular, o NaCl reabsorvido se acumula no interstício medular e aumenta a osmolalidade desse compartimento. O acúmulo de NaCl no interstício medular é crucial para a produção de urina hiperosmótica em relação ao plasma porque ele cria a força osmótica propulsora para a reabsorção de água, pelo ducto coletor medular. Todo o processo pelo qual a alça de Henle, em particular, o segmento ascendente espesso, gera o gradiente intersticial hiperosmótico, é chamado de **multiplicação por contracorrente*** (Fig. 34-5). Como já notado, o ADH estimula a reabsorção de NaCl pelo segmento ascendente espesso da alça de Henle. Acredita-se que isso mantenha o gradiente intersticial medular no tempo, enquanto a água é adicionada a esse compartimento, do ducto coletor medular, que tenderia a dissipar o gradiente.

5. Devido à reabsorção de NaCl pelo segmento ascendente da alça de Henle, o fluido chegando ao ducto coletor é hipo-osmótico em relação ao fluido intersticial ao seu redor. Assim, é estabelecido um gradiente osmótico no ducto coletor. Na presença de ADH, que aumenta a permeabilidade da última metade do túbulo distal e do ducto coletor, a água se difunde para fora do lúmen tubular e a osmolalidade do fluido tubular aumenta. Essa difusão de água para fora do lúmen do ducto coletor dá início ao processo de

*O termo multiplicação por contracorrente deriva da forma e da função da alça de Henle. A alça de Henle consiste em dois segmentos paralelos, com o fluido tubular fluindo em direções opostas (fluxo por contracorrente). O fluido flui para a medula, pelo ramo descendente, e para fora da medula, pelo segmento ascendente. O segmento ascendente é impermeável à água e reabsorve soluto do fluido tubular. Assim, o fluido no segmento ascendente fica diluído. Essa separação do soluto e da água pelo segmento ascendente é chamada **efeito único** do processo de multiplicação por contracorrente. O soluto removido do fluido tubular, no segmento ascendente, se acumula no fluido intersticial ao redor e aumenta sua osmolalidade. Como o segmento descendente é muito permeável à água, a osmolalidade aumentada do interstício medular faz com que a água seja reabsorvida e, assim, concentra o fluido tubular nesse segmento. O fluxo contracorrente nos segmentos descendente e ascendente da alça de Henle amplia ou "multiplica" o gradiente osmótico entre o fluido tubular, nos segmentos descendente e ascendente da alça de Henle, de tal modo que aumento do gradiente osmótico é gerado, através do interstício medular, como ilustrado (Fig. 34-5).



● **Figura 34-5.** O processo de multiplicação por contracorrente pela alça de Henle. Inicialmente (1), fluido na alça de Henle e interstício tem osmolalidade essencialmente igual à do plasma (300 mOsm/kg H_2O). O transporte do soluto para fora do ramo ascendente e para o interstício representa o efeito único da separação do soluto da água (2 e 5). O gradiente de pressão osmótica entre o interstício e o ramo descendente resulta no movimento passivo de água para fora do ramo descendente (3 e 6). No estado estável, com fluxo contínuo do fluido tubular (4), o efeito único é multiplicado ao longo de toda a alça, para estabelecer o gradiente osmótico com o fluido na curva da alça, tendo a mais alta osmolalidade.

● Tabela 34-3. Propriedades de Transporte e de Permeabilidade dos Segmentos do Néfron Envolvidos na Concentração e na Diluição

Segmento Tubular	Transporte Ativo	Permeabidade Passiva*			Efeito de ADH
		NaCl	Ureia	H_2O	
Alça de Henle					
Ramo descendente fino	0	+	+	+++	
Ramo ascendente fino	0	+++	0	0	
Ramo ascendente espesso	+++	+	0	0	↑ Reabsorção de NaCl
Túbulo distal	++	+	0	0	↑ Permeabilidade de H_2O (apenas porção final)
Ductor coletor					
Córtex	+	+	0	0	↑ Permeabilidade de H_2O
Medula	+	+	++	+	↑ Permeabilidade de H_2O e ureia

*A permeabilidade é proporcional ao número dos sinais de positivo indicados: +, baixa permeabilidade; +++, alta permeabilidade; 0, impermeável.

concentração da urina. A osmolalidade máxima que pode ser atingida pelo fluido no túbulo distal e na parte cortical do ducto coletor é, aproximadamente, 290 mOsm/kg H_2O (*i. e.*, a mesma do plasma), que é a osmolalidade do fluido intersticial e plasma no córtex do rim. Embora o fluido nesse ponto tenha a mesma osmolalidade que o fluido que entrou no ramo descendente fino, sua composição foi muito alterada. Devido à reabsorção do NaCl pelo segmento precedente do néfron, o NaCl representa proporção muito menor na osmolalidade do fluido tubular. A osmolalidade do fluido tubular reflete a presença de ureia (ureia filtrada mais ureia adicionada ao segmento descendente fino da alça de Henle) e outros solutos (p. ex., K^+, NH_4^+ e creatinina).

6. A osmolalidade do fluido intersticial na medula aumenta progressivamente, da junção entre o córtex renal e a medula, onde é, aproximadamente, 300 mOsm/kg H_2O, à papila, onde é cerca de 1.200 mOsm/kg H_2O. Assim, existe gradiente osmótico entre o fluido tubular e o fluido intersticial ao longo de todo o ducto coletor medular. Em presença de ADH, que aumenta a permeabilidade do ducto coletor medular à água, a osmolalidade do fluido tubular aumenta à medida que a água é reabsorvida. Como as partes iniciais do ducto coletor (cortical e medular) são impermeáveis à ureia, ela permanece no fluido tubular e sua concentração aumenta. Como já notado, em presença do ADH, a permeabilidade da última porção do ducto coletor medular para a ureia é aumentado. Como a concentração da ureia no fluido tubular foi aumentada pela reabsorção de água, no córtex e fora da medula, sua concentração no fluido tubular é maior que sua concentração no fluido intersticial e alguma ureia se difunde para fora do lúmen tubular, para o interstício medular. A osmolalidade máxima que o fluido no ducto coletor medular pode atingir é igual à do fluido intersticial ao seu redor. Os principais componentes do fluido tubular nos ductos coletores medulares são substâncias que escaparam da reabsorção ou foram secretados no fluido tubular. Desses, a ureia é a mais abundante.
7. A urina produzida quando os níveis do ADH estão elevados tem osmolalidade de 1.200 mOsm/kg H_2O e contém altas concentrações de ureia e outros solutos não reabsorvidos. Como a ureia no fluido tubular equilibra-se com a ureia no fluido intersticial medular, sua concentração na urina é similar à do interstício. O volume da urina, sob essas condições, pode ser tão baixo quanto 0,5 L/dia.

NO NÍVEL CELULAR

O movimento de água através dos vários segmentos do néfron ocorre via canais de água **(aquaporinas).** O túbulo proximal e o ramo descendente fino da alça de henle são altamente permeáveis à água e estes segmentos expressam altos níveis do AQP1 em ambos a membrana apical e basolateral. Os vasos retos são altamente permeáveis á água e expressam AQP1. AQP7 e AQP8 também são expressos no túbulo proximal. Como já foi discutido, o AQP2 é responsável pelo movimento de água regulado pelo ADH através da membrana apical das células proximais na última porção do túbulo distal e ducto coletor, e AQP3 e AQP4 são responsáveis pelo movimento da água através da membrana basolateral.

Camundongos sem o gene AQP1 foram criados. Estes camundongos têm um defeito na concentração da urina com débito urinário aumentado. Diversos indivíduos foram encontrados nos quais falta o gene normal AQP1. O interessante é que esses indivíduos não apresentam poliúria. Entretanto, quando diante de privação de água, são capazes de concentrar sua urina apenas aproximadamente metade do que é visto no indivíduo normal.

Como descrito, a reabsorção de água pelo túbulo proximal (67% da quantidade filtrada) e pelo ramo descendente fino da alça de Henle (15% da quantidade filtrada) é, essencialmente, a mesma, independentemente de a urina ser diluída ou concentrada. Como resultado, um volume relativamente constante de água é lançado no túbulo distal e ducto coletor por dia. Dependendo da concentração de ADH no plasma, uma fração variável dessa água é, então, reabsorvida (8% a 17% da quantidade filtrada), com a excreção de água, variando de menos de 1% a 10% da água filtrada. Durante a antidiurese, a maioria da água é reabsorvida no túbulo distal e parte cortical e medular externa do ducto coletor. Assim, volume relativamente pequeno do fluido atinge o ducto

coletor medular, onde é então reabsorvido. Essa distribuição da reabsorção da água, ao longo do ducto coletor (*i. e.*, córtex > parte externa da medula > parte interna da medula) permite a manutenção do ambiente intersticial hiperosmótico na medula interna, minimizando a quantidade de água que entra nesse compartimento.

Interstício Medular

Como notado, o fluido intersticial da medula renal é muito importante na concentração da urina. A pressão osmótica no fluido intersticial gera a força motriz para reabsorver água do segmento descendente fino da alça de Henle e do ducto coletor. Os principais solutos do fluido intersticial medular são o NaCl e ureia, mas a concentração desses solutos não é uniforme na medula (*i. e.*, existe gradiente do córtex para a papila). Outros solutos também se acumulam no interstício medular (p. ex., NH_4^+ e K^+), mas os solutos mais abundantes são o NaCl e a ureia. Para simplificar, essa discussão assume que o NaCl e a ureia são os únicos solutos.

Na junção entre a medula e o córtex, o fluido intersticial tem osmolalidade de cerca de 300 mOsm/kg H_2O com quase todos os osmóis atribuídos ao NaCl. As concentrações do NaCl e da ureia aumentam progressivamente com a maior profundidade da medula. Quando urina maximamente concentrada é excretada, a osmolalidade do fluido intersticial medular é em torno de 1.200 mOsm/kg H_2O, na papila (Fig. 34-4, *B*). Desse valor, cerca de 600 mOsm/kg H_2O são atribuídos ao NaCl e 600 mOsm/kg H_2O à ureia. Como descrito adiante, o NaCl não é osmol eficaz na parte interna da medula e, assim, é responsável pela propulsão da reabsorção de água pelo ducto coletor medular.

O gradiente medular para o NaCl resulta do acúmulo do NaCl reabsorvido pelos segmentos do néfron na medula, durante a multiplicação por contracorrente. O segmento mais importante, nesse caso, é o segmento ascendente (o segmento espesso mais que o segmento fino) da alça de Henle. O acúmulo de ureia no interstício medular é mais complexo e ocorre com menor eficácia quando é excretada urina hiperosmótica (*i. e.*, antidiurese). Quando urina diluída é produzida especialmente durante períodos prolongados, a osmolalidade do interstício medular diminui (Fig. 34-4). Essa osmolalidade reduzida é quase inteiramente causada pela diminuição da concentração de ureia. Essa diminuição reflete a sua remoção pelos vasos retos (ver adiante) e difusão de ureia do interstício para o fluido tubular, na porção medular do ducto coletor. Lembre que o outro coletor medular é significativamente permeável à ureia, mesmo na ausência do ADH (Tabela 34-3).

A ureia não é sintetizada no rim, mas é gerada pelo fígado, como produto do metabolismo proteico. Ela entra no fluido tubular via filtração glomerular. Como indicado na Tabela 34-3, a permeabilidade da maioria dos segmentos do néfron envolvidos na concentração urinária e diluição da ureia é relativamente baixa. A importante exceção é o ducto coletor medular, que tem permeabilidade relativamente alta à ureia, que é ainda mais aumentada pelo ADH. Como o fluido se move ao longo do néfron e a água é reabsorvida, no ducto coletor, a concentração de ureia no fluido tubular aumenta. Quando esse fluido tubular rico em ureia atinge o ducto coletor medular, onde a permeabilidade à ureia não é apenas alta mas também é aumentada pelo ADH, a ureia se difunde ao longo de seu gradiente de concentração diminuindo sua concentração no fluido intersticial medular, onde ela se acumula. Quando os níveis de ADH estão elevados, a ureia no lúmen do ducto coletor e no interstício se equilibram. A concentração resultante de ureia na urina é igual à no interstício medular na papila, ou, aproximadamente, 600 mOsm/kg H_2O.

Parte da ureia no interstício entra no ramo descendente fino da alça de Henle via transportador de ureia UT-A2. Essa ureia é, então, retida no néfron até que atinja novamente o ducto coletor medular, onde ela pode entrar, de novo, no interstício medular. Assim, a ureia se recicla do interstício para o néfron e de volta para o interstício. Esse processo de reciclagem facilita o acúmulo de ureia no interstício medular. Consequentemente, durante a antidiurese, a concentração de ureia pode atingir 600 mOsm/kg H_2O, que é, aproximadamente, metade da concentração no interstício medular (Fig. 34-4, *B*).

Como descrito, o interstício medular hiperosmótico é essencial para concentrar o fluido tubular no ducto coletor. Como a reabsorção de água do ducto coletor é impulsionada pelo gradiente osmótico estabelecido no interstício medular, a urina nunca pode ser mais concentrada do que o fluido intersticial na papila. Assim, qualquer condição que reduza a osmolalidade intersticial medular diminui a capacidade dos rins de concentrar a urina ao máximo. A ureia, no interstício medular, contribui para a osmolalidade total da urina. Entretanto, como o ducto coletor medular é altamente permeável à ureia, especialmente em presença de ADH, a ureia não pode impulsionar a reabsorção de água por esse segmento do néfron (*i. e.*, a ureia é um osmol ineficaz). Ao invés disso, a ureia no fluido tubular e no interstício medular se equilibra, e pequeno volume de urina, com alta concentração de ureia, é excretada. Isso, de fato, permite que os rins excretem uma carga diária de ureia que obrigaria a excreção de volume muito maior de urina. É a concentração intersticial medular de NaCl que é responsável pela reabsorção de água no ducto coletor medular e concentração de solutos que não a ureia (p. ex., sais de NH_4^+, sais de K^+, creatinina) na urina.

Função dos Vasos Retos

Os **vasos retos,** a rede de capilares que leva sangue à medula, são muito permeáveis aos solutos e à água (água via AQP1). Como com a alça de Henle, os vasos retos formam rede paralela às alças na medula (Capítulo 32). Não apenas os vasos retos trazem nutrientes e oxigênio para os segmentos medulares do néfron, mas, ainda mais importante, também removem o excesso de água e de soluto que estão, continuamente, sendo adi-

NO NÍVEL CELULAR

Camundongos sem os genes para ambos UT-A1 e UT-A3 foram criados geneticamente. Estes camundongos são incapazes de gerar um interstício medular maximamente hiperosmótico e, como resultado, pode concentrar sua urina a aproximadamente 35% do camundongo normal. Esta habilidade de concentração residual reflete a reabsorção de NaCl pelo ramo ascendente da alça de Henle e acumula o NaCl no interstício medular.

NO NÍVEL CELULAR

Os vasos retos expressam o transportador de ureia UT-B. Indivíduos sem este transportador têm uma capacidade diminuída em concentrar sua urina. De maneira similar, os camundongos UT-B *knockout* não podem concentrar maximamente sua urina. Assim, na ausência deste transportador, há diminuição na retenção da ureia na medula pelos vasos retos.

cionados ao interstício medular por esses segmentos do néfron. A capacidade dos vasos retos em manter o gradiente intersticial medular é dependente do fluxo. Aumento substancial do fluxo sanguíneo dos vasos retos dissipa o gradiente medular (*i. e.*, retira os osmóis do interstício medular). Alternativamente, o fluxo sanguíneo diminuído reduz a chegada do oxigênio aos segmentos medulares do néfron. Como o transporte de sal e outros solutos requer oxigênio e ATP, o fluxo sanguíneo medular reduzido diminui o transporte de sal e soluto pelos segmentos do néfron para a medula. Como resultado, o gradiente osmótico intersticial medular não pode ser mantido.

Avaliação da Capacidade Renal de Diluição e Concentração

O processamento renal da água inclui a medida da osmolalidade da urina e o volume da urina excretada. A faixa de osmolalidade da urina vai de 50 a 1.200 mOsm/kg H_2O. A faixa correspondente do volume de urina é de 18 L a 0,5 L/dia. Essas faixas de variação não são fixas, mas variam de indivíduo para indivíduo e, como notado, dependem da quantidade de soluto excretado.

Como enfatizado neste capítulo, a capacidade dos rins de diluir ou concentrar a urina requer a separação do soluto da água (*i. e.*, o único efeito do processo de multiplicação por contracorrente). Essa separação do soluto e da água, em essência, gera volume de água que é "livre de soluto". Quando a urina é diluída, a **água livre de soluto** é excretada do corpo. Quando a urina é concentrada, a água livre de soluto retorna ao corpo (*i. e.*, conservada). O conceito de **depuração** (***clearance*) da água livre** fornece uma maneira para calcular a quantidade livre de soluto e de água gerada pelos rins, ou quando a urina diluída é excretada ou quando a urina concentrada é formada. Como o nome diz, a depuração da água livre é derivada diretamente do conceito de depuração renal, discutido no Capítulo 32.

Para determinar a depuração da água livre, deve ser calculada a depuração do soluto total pelos rins. Assim, a depuração do soluto total (*i. e.*, osmóis eficazes ou ineficazes) do plasma pelos rins é chamada **depuração osmolar (C_{osm})** e pode ser calculada como se segue:

Equação 34-2

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times \dot{V}}{P_{osm}}$$

onde U_{osm} é a osmolalidade da urina, $\dot{V}$ é a velocidade de fluxo da urina e P_{osm} é a osmolalidade do plasma. C_{osm} tem unidades de volume/tempo de unidade. A depuração de água livre (C_{H_2O}) é calcula como se segue:

Equação 34-3

$$C_{H2O} = \dot{V} - C_{osm}$$

Rearranjando a Equação 34-3, ela deve ficar assim:

Equação 34-4

$$\dot{V} = C_{H2O} - C_{osm}$$

Em outras palavras, é possível a partição do débito total da urina ($\dot{V}$) em dois componentes hipotéticos. Um componente contém todos os solutos da urina e tem osmolalidade igual à do plasma (*i. e.*, $U_{osm} = P_{osm}$). Esse volume é definido por C_{osm} e representa um volume do qual não há separação de soluto e de água. O segundo componente é o volume de água livre de soluto (*i. e.*, C_{H_2O}).

Quando a urina diluída é produzida, o valor de C_{H_2O} é positivo, o que indica que a água livre de soluto está sendo excretada do corpo. Quando a urina concentrada é produzida, o valor de C_{H_2O} é negativo, que indica que a água livre de soluto está sendo retida no corpo. Por convenção, os valores C_{H_2O} negativos são expressos como $\mathbf{T^c_{H2O}}$ **(conservação tubular de água)**.

O cálculo de C_{H_2O} e $T^c_{H_2O}$ pode dar informações importantes sobre o funcionamento de partes do néfron envolvidas na produção de urina diluída e concentrada. Se os rins excretam ou reabsorvem água livre de soluto depende da presença do ADH. Quando o ADH está ausente ou os níveis de ADH estão baixos, a água livre de soluto é excretada. Quando os níveis de ADH estão altos, água livre de soluto é reabsorvida.

Os seguintes fatores são necessários para os rins excretarem quantidade máxima de água livre de soluto (C_{H_2O}):

1. ADH deve estar ausente. Sem ADH, o ducto coletor não reabsorve quantidade significativa de água.
2. As estruturas tubulares que separam o soluto da água (*i. e.*, diluem o fluido luminal) devem funcionar normalmente. Na ausência do ADH, os seguintes segmentos do néfron podem diluir o fluido luminal:
   - Segmento ascendente fino da alça de Henle
   - Segmento ascendente espesso da alça de Henle
   - Túbulo distal
   - Ducto coletor

   Devido à sua alta intensidade de transporte, o segmento ascendente espesso é quantitativamente o segmento mais importante do néfron envolvido na separação do soluto da água.
3. Quantidade adequada do fluido tubular deve ser liberada para os locais do néfron, para que ocorra a máxima separação de soluto da água. Fatores que reduzem a liberação (p. ex., a IFG diminuída ou reabsorção do túbulo proximal aumentada) melhoram a capacidade do rim de excretar maximamente a água livre de soluto.

Requisitos similares também são aplicados à conservação de água pelos rins ($T^c_{H_2O}$). Para os rins conservarem maximamente água, as seguintes condições devem existir:

1. Quantidade adequada do fluido tubular deve ser lançada para os segmentos do néfron que separam o soluto da água. Um segmento importante na separação do soluto da água está no ramo ascendente espesso da alça de Henle. A oferta de fluido tubular para a alça de Henle depende da IFG e da reabsorção no túbulo proximal.

2. A reabsorção de NaCl pelos segmentos do néfron deve ser normal; de novo, o segmento mais importante é o ramo ascendente espesso da alça de Henle.
3. O interstício medular hiperosmótico deve estar presente. A osmolalidade do fluido intersticial é mantida via reabsorção de NaCl pela alça de Henle (condições 1 e 2) e pelo acúmulo efetivo de ureia. O acúmulo de ureia, por sua vez, depende da ingestão adequada de proteínas na dieta.
4. Os níveis máximos de ADH devem estar presentes e o ducto coletor deve responder, normalmente, ao ADH.

CONTROLE DO VOLUME DO FLUIDO EXTRACELULAR E REGULAÇÃO DA EXCREÇÃO RENAL DE NaCl

Os solutos principais no LEC são os sais de Na^+. Desses, o NaCl é o mais abundante. Como o NaCl é também o determinante principal da osmolalidade do LEC, considera-se que variações do balanço de Na^+ perturbam a osmolalidade do LEC. Entretanto, sob circunstâncias normais, não é o caso, porque o ADH e os sistemas da sede mantêm a osmolalidade do fluido corporal dentro de faixa muito estreita (ver texto anterior). Por exemplo, a adição de NaCl ao LEC (sem água) aumenta a $[Na^+]$ e a osmolalidade desse compartimento. (A osmolalidade do LIC também aumenta, devido ao equilíbrio osmótico com o LEC.) Esse aumento na osmolalidade, por sua vez, estimula a sede e a liberação de ADH da hipófise posterior. A ingestão aumentada de água em resposta à sede, juntamente com a diminuição da excreção de água pelos rins induzida pelo ADH, rapidamente, normaliza a osmolalidade do LEC. Entretanto, o volume do LEC aumenta em proporção à quantidade de água ingerida, que, por sua vez, depende da quantidade de NaCl adicionada ao LEC. Assim, no novo estado estável, a adição de NaCl ao LEC é equivalente à adição de solução isosmótica, e o volume desse compartimento aumenta. Inversamente, diminuição do conteúdo de NaCl no LEC reduz o volume desse compartimento e é equivalente à remoção de solução isosmótica.

Os rins são a via principal para a excreção do NaCl do corpo. Apenas, cerca de 10% da perda de Na^+ do corpo por dia ocorre por vias não renais (p. ex., na transpiração e nas fezes). Desse modo, os rins são importantíssimos na regulação do volume do LEC. Nas condições normais, os rins mantêm constante o volume do LEC pelo ajuste da excreção de NaCl, para equilibrar a quantidade ingerida na dieta. Se a ingestão exceder a excreção, o volume do LEC aumenta acima do normal, enquanto o oposto ocorre se a excreção excede a ingestão.

A dieta típica contém em média 140 mEq/dia de Na^+ (8 g de NaCl) e, assim, a excreção diária de Na^+, na urina, é também de cerca de 140 mEq/dia. Entretanto, os rins podem variar a excreção de Na^+ dentro de ampla faixa. Excreção tão baixa quanto 10 mEq/dia pode ser observada quando os indivíduos consomem dieta pobre em sal. Inversamente, os rins podem aumentar sua excreção para mais que 1.000 mEq/dia quando desafiados pela ingestão de dieta rica em sal. Estas variações da excreção de Na^+ podem ocorrer com apenas alterações modestas do volume do LEC e o conteúdo de Na^+ do corpo.

A resposta dos rins às mudanças abruptas da ingestão de NaCl em geral leva de várias horas a diversos dias, dependendo da amplitude da mudança. Durante esse período de transição, a ingestão e a excreção de Na^+ não estão pareadas, como estão no estado estável. Assim, o indivíduo experimenta **balanço positivo de Na^+** (ingestão > excreção) ou **balanço negativo de Na^+** (ingestão < excreção). Entretanto, ao final do período de transição, novo estado estável é estabelecido, e a ingestão, de novo, iguala a excreção. Quando o ADH e os sistemas de sede estão intactos e normais, as alterações no balanço do Na^+ mudam o volume, mas não a $[Na^+]$ do LEC. As variações do volume do LEC podem ser monitoradas pela medida do peso corporal, porque 1 L do LEC equivale a 1 kg de peso corporal.

Esta seção revisa a fisiologia dos receptores que monitoram o volume do LEC e explica os vários sinais que atuam sobre os rins, para regular a excreção de NaCl e o volume do LEC. Além disso, são discutidas as respostas das várias partes do néfron para esses sinais.

Conceito de Volume Circulatório Efetivo

Como descrito no Capítulo 2, o LEC é subdividido em dois compartimentos: plasma sanguíneo e fluido intersticial. O volume do plasma é determinante do volume vascular e, assim, da pressão arterial e do débito cardíaco. A manutenção do balanço de Na^+, e do volume do LEC, envolve sistema complexo de sensores e sinais efetores que atua principalmente sobre os rins para regular a excreção do NaCl. Como pode ser observado pela dependência do volume vascular, da pressão arterial e do débito cardíaco sobre o volume do LEC, esse sistema complexo se desenvolveu para suprir a perfusão tecidual de modo adequado. Dado que os sensores primários desse sistema estão localizados no sistema vascular, as alterações do volume vascular, da pressão arterial e do débito cardíaco são os principais fatores que regulam a excreção renal de NaCl (ver adiante). No indivíduo normal, variações do volume do LEC resultam em variações paralelas do volume vascular, da pressão arterial e do débito cardíaco. Assim, as diminuições do volume do LEC, situação chamada **contração de volume,** resultam em volume vascular, pressão arterial e débito cardíaco diminuídos. Inversamente, aumento do volume do LEC, situação chamada **expansão de volume,** resulta volume vascular, pressão sanguínea e débito cardíaco aumentados. O grau em que parâmetros cardiovasculares se alteram é dependente do grau de contração ou expansão de volume e a eficácia dos mecanismos reflexos cardiovasculares (Capítulos 18 e 19). Quando a pessoa está em balanço negativo de Na^+, o volume do LEC é diminuído e a excreção renal é reduzida. Inversamente, com balanço positivo de Na^+ ocorre aumento do volume do LEC, que resulta em excreção renal de NaCl aumentada (*i. e.*, **natriurese**).

Contudo, em algumas condições patológicas (p. ex., falência cardíaca congestiva, cirrose hepática), a excreção renal de NaCl não reflete o volume do LEC. Nessas duas situações, o volume do LEC está aumentado. Entretanto, ao invés de excreção renal de NaCl aumentada, como seria esperado, ocorre a redução da excreção renal de NaCl. Para explicar a participação do Na^+, nessas situações, é necessário entender o conceito de **vo-**

NO NÍVEL CELULAR

Células neuroendócrinas no intestino (principalmente no jejuno) produzem um hormônio peptídico chamado de **uroguanilina,** em resposta à ingestão de NaCl. O peptídeo relacionado, a **guanilina,** é também produzido pelo intestino (principalmente pelo cólon). Estes hormônios foram mostrados como causadores da excreção aumentada de NaCl e água pelos rins. O interessante é que guanilina e uroguanilina são produzidas pelo néfron (guanilina principalmente no túbulo proximal e uroguanilina principalmente pelo ducto coletor), assim sugerindo um controle parácrino destes peptídeos na regulação intrarrenal de NaCl e transporte de água. As ações de ambos, uroguanilina e guanilina, são mediadas via ativação de guanilil ciclase (e também fosfolipase A_2). No túbulo proximal, a guanilina e a uroguanilina diminuem a expressão de Na^+,K^+-ATPase e inibem a atividade do antitransportador de Na^+-H^+ na membrana. No ducto coletor estes peptídeos inibem o canal de K^+ (ROMK) na membrana apical das células principais, que na volta inibem indiretamente a reabsorção de Na^+ trocando a força direcionadora para a entrada de Na^+ através da membrana apical. Curiosamente foi encontrada nos camundongos em que falta o gene para uroguanilina uma resposta natriurética à carga oral de NaCl. Estes camundongos também tiveram a pressão sanguínea aumentada. Assim, a uroguanilina (e guanilina) podem ser hormônios importantes na regulação da excreção renal de NaCl em respostas à ingestão de NaCl.

NA CLÍNICA

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva com frequência têm um aumento no volume do LEC que é manifestado como volume de plasma aumentado e acúmulo no fluido intersticial nos pulmões **(edema pulmonar)** ou tecidos periféricos **(edema generalizado).** Este excesso de fluido é o resultado da retenção de NaCl e água pelos rins. A resposta dos rins (*i. e.*, retenção de NaCl e água) é paradoxal porque o volume do LEC é aumentado. Entretanto, este fluido não está no sistema vascular, mas no compartimento do fluido intersticial. Além disso, a pressão sanguínea e o débito cardíaco podem ser reduzidos devido ao fraco desempenho cardíaco. Portanto, os sensores localizados no sistema vascular respondem como eles na contração do volume do LEC e causam a retenção de NaCl e água pelos rins. Nesta situação, o VCE, que é monitorado pelos sensores de volume, é diminuído.

Grandes volumes de fluidos acumulam na cavidade peritoneal dos pacientes com cirrose hepática avançada. Este fluido, chamado **ascite,** é um componente do LEC e resulta da retenção de NaCl e água pelos rins. Novamente, a resposta dos rins nesta situação parece paradoxal e apenas o volume do LEC é considerado. Com a cirrose hepática avançada, as redes de sangue na circulação esplâncnica (*i. e.*, o fígado danificado impede a drenagem do sangue na circulação esplâncnica via veia porta). Assim, volume e pressão são reduzidos nas porções do sistema vascular nas quais os sensores são encontrados, mas a pressão venosa no sistema porta aumenta, o que melhora a transudação do fluido para a cavidade peritoneal. Portanto, os rins respondem como fariam durante a contração do LEC: retenção de NaCl e água e acúmulo de fluido ascítico Como com a insuficiência cardíaca congestiva, o VEC na cirrose com ascites é diminuída.

lume circulatório efetivo (VCE). Diferente do LEC, o VCE não é compartimento distinto e mensurável do fluido corporal. O VCE refere-se à parte do LEC que está contida no sistema vascular e está perfundindo "efetivamente" os tecidos (volume sanguíneo efetivo e volume sanguíneo arterial efetivo são outros termos comumente usados). Mais especificamente, o VCE reflete a atividade de sensores de volume localizados no sistema vascular (ver adiante).

Em indivíduos normais, o VCE varia diretamente com o volume do LEC e, em particular, com o volume do sistema vascular (arterial e venoso), com a pressão arterial e com o débito cardíaco. Entretanto, como notado, esse não é o caso de certas condições patológicas. As seções remanescentes, deste capítulo, examinam a relação entre o volume do LEC e a excreção de NaCl em adultos normais, nos quais as mudanças do VCE e do volume do LEC ocorrem em paralelo.

Sistemas Sensíveis ao Volume

O volume do LEC (ou VCE) é monitorado por múltiplos sensores (Tabela 34-4). Numerosos sensores estão localizados no sistema vascular e eles monitoram, em tempo integral, a pressão. Esses receptores são chamados receptores de volume, porque respondem ao estiramento, induzido pela pressão nas paredes do receptor (p. ex., vasos sanguíneos ou átrios cardíacos), eles também se referem aos barorreceptores (ver anteriormente). Os sensores no fígado e no sistema nervoso central (SNC) são bem-conhecidos e parecem ser tão importantes quanto os sensores vasculares na monitoração do volume do LEC.

Sensores Vasculares de Volume de Baixa Pressão

Os sensores de volume (*i. e.*, barorreceptores) estão localizados nas paredes dos átrios cardíacos, do ventrículo direito e dos grandes vasos pulmonares, e respondem à distensão dessas estruturas (ver também os Capítulos 18 e 19). Dado que o lado de baixa pressão do sistema circulatório tem complacência elevada, esses sensores respondem principalmente ao "enchimento" do sistema vascular. Esses receptores enviam sinais para o tronco cerebral, via fibras aferentes nos nervos glossofaríngeo e vago. A atividade desses sensores modula a eferência simpática e a secreção de ADH. Por exemplo, diminuição no enchimento dos vasos pulmonares e átrios cardíacos aumenta a atividade dos nervos simpáticos e estimula a secreção de ADH. Inversamente, a distensão dessas estruturas diminui a atividade dos nervos simpáticos. Em geral, 5% a 10% de variação do

Tabela 34-4. Volume e Sensores de Na^+

I. Vascular
A. Pressão baixa
1. Átrio cardíaco
2. Vasculatura pulmonar
B. Pressão alta
1. Seio carotídeo
2. Arco aórtico
3. Aparelho justaglomerular do rim
II. Sistema nervoso central
III. Hepático

volume sanguíneo e da pressão é necessário para produzir a resposta.

Os átrios cardíacos apresentam um mecanismo adicional, relacionado ao controle da excreção renal de NaCl. Os miócitos dos átrios sintetizam e armazenam um hormônio peptídico. Esse hormônio, chamado **peptídeo natriurético atrial** (PNA), é liberado quando os átrios são distendidos, via mecanismos que serão discutidos adiante, e reduz a pressão arterial e aumenta a excreção de NaCl e água pelos rins. Os ventrículos do coração também produzem um peptídeo natriurético, chamado **peptídeo natriurético cerebral** (PNC), assim chamado porque foi isolado inicialmente no cérebro. Como o PNA, o PNC é liberado dos miócitos ventriculares pela distensão dos ventrículos. Suas ações são similares às do PNA.

Sensores Vasculares de Volume de Alta Pressão

Os barorreceptores também estão presentes no lado arterial do sistema circulatório, localizado nas paredes do arco aórtico, do seio carotídeo e das arteríolas aferentes dos rins. Os barorreceptores do aórtico e carotídeos enviam impulsos ao tronco cerebral via fibras aferentes nos nervos vago e glossofaríngeo. A resposta a esses impulsos alteram a eferência simpática e a secreção de ADH. Assim, diminuição da pressão arterial aumenta a atividade dos nervos simpáticos e a secreção de ADH. O aumento na pressão tende a reduzir a atividade dos nervos simpáticos (e ativa a atividade do nervo parassimpático). A sensibilidade dos barorreceptores de alta pressão é similar à do lado de baixa pressão do sistema vascular; variações de 5% a 10% da pressão são necessárias para provocar a resposta.

O **aparelho justaglomerular** dos rins (Capítulo 32), particularmente, a arteríola aferente, responde diretamente às variações da pressão. Se a pressão de perfusão na arteríola aferente for reduzida, renina é liberada pelos miócitos. A secreção de renina é suprimida quando a pressão de perfusão é aumentada. Como descrito adiante neste capítulo, a renina determina os níveis sanguíneos de angiotensina II e de aldosterona, ambos desempenhando papel importante na regulação renal da excreção de NaCl.

Das duas classes de barorreceptores, os no lado de alta pressão do sistema vascular parecem ser mais importantes para influenciar o tônus simpático e a secreção de ADH. Por exemplo, pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, frequentemente, têm o volume vascular aumentado, com dilatação dos átrios e dos ventrículos. Isso seria esperado diminuir o tônus simpático e inibir a secreção do ADH via barorreceptores de baixa pressão. Entretanto, o tônus simpático está frequentemente aumentado e a secreção de ADH estimulada nesses pacientes (o sistema renina-angiotensina-aldosterona também é ativado). Isso reflete a atividade dos barorreceptores de alta pressão em resposta à pressão arterial e débito cardíaco diminuídos, secundários à insuficiência cardíaca (*i. e.*, barorreceptores de alta pressão detectam o VEC reduzido).

NA CLÍNICA

A constrição da artéria renal por uma placa aterosclerótica, por exemplo, reduz a pressão de perfusão para o rim. Esta pressão de perfusão reduzida é sentida pela arteríola aferente do aparelho justaglomerular e resulta na secreção de renina. Os níveis elevados de renina aumentam a produção de angiotensina II, que aumenta a pressão sanguínea sistêmica via seus efeitos vasoconstritores sobre as arteríolas através do sistema vascular. A pressão sanguínea sistêmica aumentada é sentida pelo aparelho justaglomerular no rim contralateral (*i. e.*, o rim sem estenose de sua artéria renal) e a secreção de renina da qual o rim é suprimido. Além disso, os altos níveis de angiotensina II atuam para inibir a secreção de renina no rim contralateral (retroalimentação negativa). O tratamento de pacientes com artéria renal contraída inclui o reparo cirúrgico da artéria estenótica, administração do bloqueador do receptor de angiotensina II, ou administração do inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA). O inibidor da ECA bloqueia a conversão de angiotensina I em angiotensina II.

Sensores Hepáticos

Embora não tão importantes quanto os sensores vasculares, o fígado também contém sensores de volume que podem modular a excreção renal de NaCl. Um tipo de sensor hepático responde à pressão na circulação hepática e, portanto, funciona de modo similar aos barorreceptores de baixa e de alta pressão. Um segundo tipo de sensor também parece existir no fígado. Esse sensor responde à $[Na^+]$ do sangue porta entrando no fígado. Os sinais aferentes dos dois tipos de sensores são enviados para a mesma área do tronco cerebral, para onde convergem as fibras aferentes de ambos os barorreceptores de baixa e alta pressão. A pressão aumentada nos vasos hepáticos, ou aumento da $[Na^+]$ no sangue porta, resulta na diminuição da atividade dos nervos simpáticos eferentes*. Como descrito adiante, essa atividade diminuída dos nervos simpáticos leva a aumento da excreção renal de NaCl.

Sensores de Na^+ no Sistema Nervoso Central

Como os sensores hepáticos, os sensores do SNC não parecem ser tão importantes quanto os sensores vasculares, no monitoramento do volume do LEC e no con-

*Os sensores hepáticos também parecem estar envolvidos na regulação da absorção gastrointestinal do NaCl. Por exemplo, quando a $[Na^+]$ do sangue da veia porta está aumentada, a redução do refluxo na absorção de NaCl no jejuno é observada.

trole renal da excreção de NaCl. Contudo, alterações da $[Na^+]$ no sangue transportado para o cérebro, pelas artérias carótidas, ou a $[Na^+]$ do fluido cerebroespinal (FCE) modulam a excreção renal de NaCl. Por exemplo, se a $[Na^+]$ no sangue em cada artéria carótida, ou no FCE está aumentada, ocorre redução da atividade dos nervos simpáticos renais que, por sua vez, leva a aumento da excreção renal de NaCl. O hipotálamo parece ser o local onde esses sensores estão localizados. Angiotensina II e peptídeos natriuréticos são gerados no hipotálamo. Esses sinais gerados no local, juntamente com a angiotensina II e peptídeos natriuréticos gerados sistemicamente, parecem desempenhar papel na modulação do sistema sensor de Na^+ do SNC.

Do volume e dos sensores de Na^+ já descritos, os localizados no sistema vascular são os mais bem conhecidos. Além disso, sua função na saúde e na doença explica efetivamente a regulação da excreção renal de NaCl. Portanto, o restante desse capítulo focalizará os sensores de volume vascular (*i. e.*, barorreceptores) e seu papel na regulação da excreção renal de NaCl.

Sinais dos Sensores de Volume

Quando os sensores vasculares de volume detectam alteração do volume do LEC, enviam sinais para os rins, que resulta no ajuste apropriado da excreção de NaCl e de água. Assim, quando o volume do LEC é expandido, o NaCl renal e a excreção de água são aumentados. Inversamente, quando o volume do LEC é contraído, o NaCl renal e a excreção de água são reduzidos. Os sinais envolvidos no acoplamento dos sensores de volume com os rins são renais e hormonais. Esses sinais estão resumidos na Tabela 34-5, assim como seus efeitos sobre a excreção de NaCl e água.

Nervos Simpáticos Renais

Como descrito no Capítulo 33, as fibras dos nervos simpáticos inervam as arteríolas aferente e eferente do glomérulo, bem como as células do néfron. Com a contração do volume do LEC, a ativação dos barorreceptores vasculares de alta e baixa pressão resulta no estímulo da atividade dos nervos simpáticos, incluindo as fibras que inervam os rins. Isso tem os seguintes efeitos:

1. As arteríolas aferente e eferente são contraídas (mediadas por receptores α-adrenérgicos). Essa vasoconstrição (o efeito é maior sobre a arteríola aferente) diminui a pressão hidrostática no lúmen do capilar glomerular, que resulta em diminuição da IFG. Com essa diminuição na IFG, a carga de Na^+ filtrada para os néfrons é reduzida.
2. A secreção de renina é estimulada pelas células das arteríolas aferentes (mediada por receptores β-adrenérgicos). Como descrito adiante, a renina por fim aumenta os níveis circulantes de angiotensina II e de aldosterona, que estimulam a reabsorção de Na^+ pelo néfron.
3. A reabsorção de NaCl ao longo do néfron é diretamente estimulada (mediada por receptores α-adrenérgicos nas células do néfron). Devido à grande quantidade de Na^+ reabsorvida pelo túbulo proximal, o efeito da atividade dos nervos simpáticos aumentada é, quantitativamente, mais importante para este segmento.

Como resultado dessas ações, a atividade dos nervos simpáticos renais diminui a excreção de NaCl, uma resposta adaptativa que atua para restaurar o volume do LEC ao normal, estado chamado **euvolemia.** Com a expansão do volume de LEC, a atividade dos nervos simpáticos renais é reduzida. Isso, geralmente, reverte os efeitos já descritos.

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

As células nas arteríolas aferentes (células justaglomerulares) são o local de síntese, armazenamento e liberação da enzima proteolítica renina. Três fatores são importantes para estimular a secreção de renina:

1. *Pressão de perfusão*. A arteríola aferente se comporta como barorreceptor de alta pressão. Quando a pres-

● Tabela 34-5. Sinais Envolvidos no Controle Renal de NaCl e na Excreção de Água

Nervos Simpáticos Renais (↑ Atividade: ↓ Excreção de NaCl)
↓ IFG
↑ Secreção de renina
↑ Reabsorção de Na^+ ao longo do néfron
Renina-Angiotensina-Aldosterona (↑ Secreção: ↓ Excreção de NaCl)
↑ Angiotensina II estimula a reabsorção de Na^+ ao longo do néfron
↑ Aldosterona estimula a reabsorção de Na^+ no ramo ascendente espesso da alça de Henle, túbulo distal e ducto coletor
↑ Angiotensina II estimula a secreção de ADH
Peptídeos Natriuréticos: PNA, PNC e Urodilatina (↑ Secreção: ↑ Excreção de NaCl)
↑ IFG
↓ Secreção de renina
↓ Secreção de aldosterona (via indireta ↓ na angiotensina II e direta na glândula suprarrenal)
↓ Reabsorção de NaCl e água pelo ducto coletor
↓ Secreção de ADH e inibição da ação de ADH no túbulo distal e ducto coletor
ADH (↑ Secreção: ↓ Excreção H_2O)
↑ Reabsorção de H_2O pelo túbulo distal e ducto coletor

NO NÍVEL CELULAR

Recentemente, um novo "hormônio renal" foi descoberto: uma flavina adenina dinucleotídeo dependente da amino oxidase, chamada de **renalase.** A renalase tem estrutura similar à da monoaminooxidase e metaboliza as catecolaminas (p. ex., dopamina, epinefrina e norepinefrina). Outros tecidos também expressam renalase (p. ex., músculo esquelético, coração, intestino delgado), mas os rins secretam a enzima dentro da circulação. Pelo fato de os indivíduos com insuficiência renal crônica terem níveis muito baixos de renalase no seu plasma, o rim é provavelmente a fonte primária da enzima circulante. Em animais de laboratório, a infusão de renalase diminui a pressão sanguínea e contratilidade do coração. Embora o papel preciso da renalase na regulação da função cardiovascular e pressão sanguínea não seja conhecido, pode ser importante na modulação do efeito do sistema nervoso simpático, especialmente os efeitos dos nervos simpáticos sobre os rins.

NO NÍVEL CELULAR

Embora muitos tecidos expressem renina (p. ex., cérebro, coração, glândula adrenal), a fonte primária de renina circulante são os rins. A renina é secretada pelas células justaglomerulares localizadas na arteríola aferente. Em nível celular, a secreção de renina é mediada pela fusão da renina contendo grânulos com a membrana luminal da célula. Este processo é estimulado por uma diminuição na [Ca^+] intracelular, uma resposta oposta à da maioria das células secretórias, onde a secreção é estimulada por um aumento na [Ca^{++}] intracelular. Ela é também estimulada por um aumento na [AMPc] intracelular. Assim, algo que aumente a [Ca^{++}] intracelular inibirá a secreção de renina. Isto incluiria o estiramento de arteríolas aferentes (controle miogênico da secreção de renina), angiotensina II (*i. e.*, inibição do retroalimentação), e endotelina. Inversamente, algo que aumente a [AMPc] intracelular estimulará a secreção de renina. Isto incluiria a norepinefrina via receptores β-adrenérgicos e prostaglandina E_2. Foi mostrado que aumentos na [GMPc] intracelular estimulam a secreção de renina em algumas situações e inibem a secreção em outras. Importante: duas substâncias que aumentam a [GMPc] intracelular são o PNA e o óxido nítrico. Ambos inibem a secreção de renina.

O controle da secreção de renina pela mácula densa é complexo e parece envolver diversos fatores parácrinos. Por exemplo, quando a liberação de NaCl para a mácula densa é aumentada, o ATP (e talvez também a adenosina) é liberado através da membrana basolateral. A ligação de ATP aos receptores sobre as células mesangiais extraglomerulares resulta em um aumento na [Ca^{++}] intracelular. Como as células mesangiais estão acopladas às células justaglomerulares por junções do tipo *gap*, a [Ca^{++}] intracelular nas células justaglomerulares também aumenta e a secreção da renina é suprimida. Este aumento na [Ca^{++}] intracelular das células mesangiais também eleva a [Ca^{++}] intracelular nas células do músculo liso vascular das células da arteríola aferente (novamente via junções do tipo *gap*), resultando na constrição e assim, na redução da IFG (ver também o Capítulo 32). Quando a liberação de NaCl para a mácula densa é diminuída, a liberação de ATP e adenosina é suprimida, e a [Ca^{++}] intracelular das células mesangiais, justaglomerulares e do músculo liso vascular diminui. Isto estimula a secreção de renina pelas células justaglomerulares e a arteríola aferente se dilata. Além disso, com a diminuição da liberação de NaCl, as células da mácula densa liberam prostaglandina E_2, que também estimula a secreção de renina e causa a dilatação da arteríola aferente.

são de perfusão para os rins é reduzida, a secreção de renina é estimulada. Inversamente, aumento da pressão de perfusão inibe a liberação de renina.

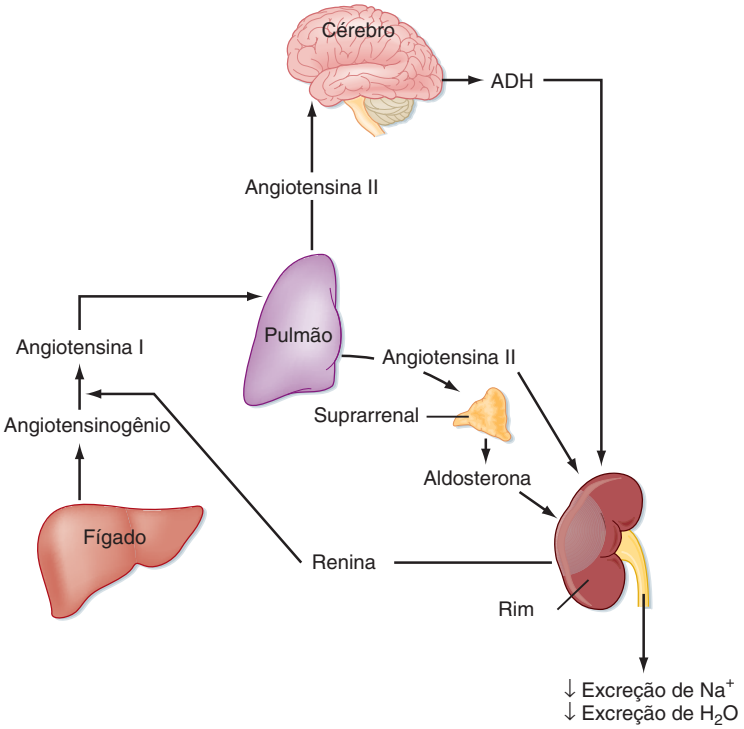
2. *Atividade dos nervos simpáticos*. A ativação das fibras dos nervos simpáticos, que inervam as arteríolas aferentes, aumenta a secreção de renina (mediada por receptores β-adrenérgicos). A secreção de renina é diminuída à medida que a atividade dos nervos simpáticos renais é diminuída.
3. *Liberação de NaCl pela mácula densa*. A liberação de NaCl pela mácula densa regula a IFG pelo processo chamado **retroalimentação tubeloglomerular** (Capítulo 32). Além disso, a mácula densa desempenha papel na secreção de renina. Quando a liberação de NaCl pela mácula densa é diminuída, a secreção de renina é aumentada. Inversamente, aumento da liberação de NaCl inibe a secreção de renina. É provável que a mácula densa medeie a secreção de renina e ajude a manter a pressão arterial sistêmica nas condições de volume vascular reduzido. Por exemplo, quando o volume vascular é reduzido, a perfusão dos tecidos corporais (incluindo os rins) diminui. Isso, por sua vez, diminui a IFG e a carga filtrada de NaCl. A distribuição reduzida de NaCl para a mácula densa estimula a secreção de renina que atua por meio da angiotensina II (um vasoconstritor potente), para aumentar a pressão arterial e, assim, manter a perfusão tecidual.

A Figura 34-6 resume os componentes essenciais do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A renina isoladamente não tem função fisiológica; ela funciona apenas como enzima proteolítica. Seu substrato é uma proteína circulante, o **angiotensinogênio,** produzida pelo fígado. O angiotensinogênio é clivado pela renina em um peptídeo de 10 aminoácidos, a **angiotensina I.** A angiotensina I também não tem função fisiológica conhecida e logo é clivada em um peptídeo de 8 aminoácidos, a **angiotensina II,** pela enzima conversora de angiotensina **(ECA),** encontrada na superfície de células endoteliais vasculares. (Células endoteliais pulmonares e renais são locais importantes para a conversão de angiotensina I a angiotensina II.) A ECA também degrada a bradicinina, um vasodilatador*. A angiotensina II tem diversas funções fisiológicas importantes, incluindo:

1. Estimulação da secreção de aldosterona pelo córtex suprarrenal.
2. Vasoconstrição arteriolar, que aumenta a pressão arterial.
3. Estimulação da secreção do ADH e da sede.
4. Aumento da reabsorção de NaCl pelos túbulo proximal, ramo ascendente espesso da alça de Henle, túbulo distal e ducto coletor. Desses segmentos, o efeito sobre o túbulo proximal é quantitativamente o maior.

A angiotensina II é um importante secretagogo para a **aldosterona.** Aumento na [K^+] é outro estímulo importante para a secreção de aldosterona (Capítulo 35). A aldosterona é hormônio esteroide, produzido pelas células glomerulosas do córtex suprarrenal. Ela atua por diversos modos nos rins (ver também os Capítulos 35 e 36). Com relação à regulação do volume do LEC, a aldosterona reduz a excreção de NaCl pela estimulação de sua reabsorção pelo ramo espesso da alça de Henle, do túbulo distal e do ducto coletor. O efeito da aldos-

*As células endoteliais expressam outra enzima conversora de angiotensina (ECA2). A ECA2 cliva um só aminoácido da angiotensina I. Mais importante, a ECA2 degrada a angiotensina II, mas não a bradicinina. Assim, a ECA2 pode servir como contrapeso para o efeito da ECA, que gera o potente vasoconstritor angiotensina II e degrada a bradicinina vasodilatadora.



● **Figura 34-6.** Representação esquemática dos componentes essenciais do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A ativação desse sistema resulta em diminuição da excreção de Na^+ e de água pelos rins. *Nota*: Angiotensina I é convertida em angiotensina II pela ECA presente em todas as células endoteliais vasculares. Como mostrado, as células endoteliais nos pulmões desempenham papel significativo nesse processo de conversão.

NO NÍVEL CELULAR

A resposta à aldosterona tem duas fases. Na fase inicial, que ocorre dentro de minutos, a reabsorção de Na^+ no néfron distal sensível à aldosterona aumenta sem mudanças na abundância do transportador. Esta fase reflete a ativação de transportadores existentes, assim como a inibição do processo normal de células de remoção e reciclagem das proteínas de transporte nas membranas (Capítulo 1). Reduzindo o processo, mais transportadores são retidos na membrana e aumentam a entrada de Na^+ na célula através da membrana apical (ver Capítulo 33 para detalhes). Na segunda fase, que ocorre com um período de diversas horas, há uma síntese aumentada nas proteínas-chave do transporte de Na^+, incluindo o simporte de Na^+-Cl^- (NCC/TSC) no começo do túbulo distal, a subunidade α do canal de Na^+ (ENAC)* no final do túbulo distal e ducto coletor e a subunidade α da Na^+,K^+-ATPase nestes mesmos segmentos.

*ENaC é composto de três subunidades (α, β e γ.) A subunidade α é limitante para o conjunto. Assim, ela é a abundância desta subunidade que determina a quantidade do ENaC funcional na membrana plasmática.

NA CLÍNICA

Doenças do córtex adrenal podem alterar os níveis de aldosterona e assim dificultar a habilidade dos rins em manter o balanço de Na^+ e euvolemia. Com a diminuição na secreção de aldosterona **(hipoaldosteronismo),** a reabsorção de Na^+, principalmente pela porção distal sensível à aldosterona do néfron, é reduzida, e o NaCl é perdido na urina. Como a perda do NaCl urinário pode exceder a quantidade de NaCl ingerida na dieta, há o balanço de Na^+ negativo e o volume do LEC diminui. Em resposta à contração do volume do LEC, o tônus simpático é aumentado, e os níveis de renina, angiotensina II e ADH são elevados. Com a secreção de aldosterona elevada **(hiperaldosteronismo),** os efeitos são opostos: a reabsorção de Na^+ pelo néfron distal sensível à aldosterona é aumentado e a excreção de NaCl é reduzida. Consequentemente, o volume do LEC é aumentado, o tônus simpático é diminuído e os níveis de renina, angiotensina II e ADH são diminuídos. Como descrito mais adiante, os níveis de PNA e PNC também são elevados neste caso.

terona sobre a excreção renal de NaCl depende, principalmente, da sua capacidade de estimular a reabsorção de Na^+ no túbulo distal, bem como no ducto coletor. (*Nota:* Esses segmentos são frequentemente referidos coletivamente, como a parte do néfron distal sensível à aldosterona.)

A aldosterona tem muitas ações celulares em células reativas (ver também o Capítulo 33). De modo importante, ela aumenta a abundância dos simportes Na^+-Cl^-, na membrana apical das células principais, na porção inicial do túbulo distal e a abundância do canal de Na^+ (ENaC) na membrana apical das células principais, na porção final do túbulo distal e ducto coletor (a atividade dos canais de Na^+ também é aumentada). Essas ações da aldosterona aumentam a entrada de Na^+ nas células através da membrana apical. A extrusão de Na^+ das células através da membrana basolateral ocorre pela Na^+,K^+-ATPase, cuja abundância também é aumentada pela aldosterona. Assim, a aldosterona aumenta a reab-

sorção de Na^+ do fluido tubular, pelo segmento distal do néfron, enquanto os níveis reduzidos de aldosterona diminuem a quantidade de Na^+ reabsorvido por esses segmentos.

Como notado, a aldosterona também melhora a reabsorção de Na^+ pelas células do segmento ascendente espesso da alça de Henle, embora em grau menor do que o néfron distal sensível à aldosterona. Essa ação provavelmente reflete a entrada aumentada de Na^+ na célula através da membrana apical (mais provável pela membrana apical do simporte $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$) e a extrusão aumentada da célula pela Na^+,K^+-ATPase da membrana basolateral.

Como resumido na Tabela 34-5, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, quando ocorre a depleção do volume do LEC, diminui a excreção de NaCl pelos rins. Esse sistema é suprimido pela expansão do volume do LEC e a excreção de NaCl renal é, assim, aumentada.

Peptídeos Natriuréticos

O corpo produz diversas substâncias que atuam nos rins para aumentar a excreção de Na^+.* Destes, os peptídeos natriuréticos produzidos pelo coração e rins são mais bem entendidos e serão foco da discussão a seguir.

O coração produz dois peptídeos natriuréticos. Principalmente, os miócitos atriais produzem e armazenam o hormônio peptídico PNA e os miócitos ventriculares produzem e armazenam, em sua maior parte, PNC. Ambos são secretados quando o coração se dilata (*i. e.*, durante a expansão de volume e com falência cardíaca), e atuam para relaxar o músculo liso vascular e promover a excreção de NaCl e água pelos rins. Os rins também produzem um peptídeo natriurético relacionado, chamado urodilatina. Suas ações são limitadas a promover a excreção de NaCl pelos rins. Em geral, as ações desses peptídeos natriuréticos, relacionadas à excreção renal de NaCl e água, antagonizam com as do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Essas ações incluem:

1. Vasodilatação da arteríola aferente e vasoconstrição da arteríola eferente do glomérulo. Isto aumenta a IFG e a carga filtrada de Na^+.
2. Inibição da secreção de renina pelas arteríolas aferentes.
3. Inibição da secreção de aldosterona pelas células glomerulosas do córtex suprarrenal. Isto ocorre via dois mecanismos: (a) inibição da secreção de renina pelas células justaglomerulares e, consequentemente, redução da secreção de aldosterona, induzida pela angiotensina II e (b) inibição direta da secreção de aldosterona pelas células glomerulosas do córtex suprarrenal.
4. Inibição da reabsorção de NaCl pelo ducto coletor, que também é causada, em parte, pelos níveis reduzidos de aldosterona. Entretanto, os peptídeos natriuréticos também atuam diretamente nas células do ducto coletor. Por meio do segundo mensageiro GMPc, os peptídeos natriuréticos inibem os canais de cátions na membrana apical e, assim, diminuem a reabsorção de Na^+. Esse efeito ocorre predominantemente na porção medular do ducto coletor.
5. Inibição da secreção do ADH pela hipófise posterior e a ação de ADH sobre o ducto coletor. Esses efeitos diminuem a reabsorção de água pelo ducto coletor e, dessa forma, aumentam a excreção de água na urina.

Os efeitos precedentes dos peptídeos natriuréticos aumentam a excreção de NaCl e água pelos rins. Hipoteticamente, se esperaria que a redução nos níveis circulantes desses peptídeos diminuísse o NaCl e a excreção de água, mas evidência convincente para esse efeito ainda não foi relatada.

Hormônio Antidiurético

Como discutido, o volume diminuído de LEC estimula a secreção de ADH pela hipófise posterior. Os níveis elevados do hormônio ADH diminuem a excreção de água pelos rins, o que serve para restabelecer a euvolemia.

Controle da Excreção de NaCl durante a Euvolemia

A manutenção do balanço de Na^+ e, portanto, da euvolemia requer o pareamento preciso entre a quantidade de NaCl ingerido com a quantidade excretada pelo corpo. Como notado, os rins são a via principal para a excreção de NaCl. Assim, no indivíduo euvolêmico, podemos equacionar diariamente a excreção de NaCl, na urina, com a ingestão diária de NaCl.

A quantidade de NaCl excretada pelos rins pode variar muito. Nas condições de restrição de sal (*i. e.*, dieta com baixo NaCl) quase nenhum Na^+ aparece na urina. Inversamente, em indivíduos que ingerem grandes quantidades de NaCl, a excreção renal de Na^+ pode exceder 1.000 mEq/dia. Os rins necessitam de vários dias para responder maximamente às variações da ingestão de NaCl na dieta. Durante o período de transição, a excreção não corresponde à ingestão e o indivíduo fica em balanço de Na^+ positivo (ingestão > excreção) ou negativo (ingestão < excreção). Quando o balanço de Na^+ é alterado durante esses períodos de transição, o volume do LEC muda de modo paralelo. A excreção de água regulada, via sistema ADH, também é ajustada para manter a osmolalidade constante do plasma causando alteração isosmótica no LEC. Assim, com o balanço de Na^+ positivo, o volume do LEC se expande (detectado como aumento agudo do peso corporal), enquanto que, com o balanço negativo de Na^+, o volume do LEC se contrai (detectado como diminuição aguda do peso corporal). Por fim, a excreção renal atinge novo estado estável e a excreção de NaCl, uma vez mais, é pareada com a ingestão. O tempo para o ajuste da excreção renal de NaCl varia (de horas a dias) e depende do grau da variação da ingestão de NaCl. A adaptação a grandes quantidades da ingestão de NaCl requer tempo mais longo que a adaptação às pequenas alterações da ingestão.

As características gerais do Na^+ ao longo do néfron devem ser entendidas para se compreender como a excreção renal de Na^+ é regulada. (Ver o Capítulo 33 para o mecanismo celular de transporte de Na^+ ao longo do néfron.) A maioria (67%) da carga filtrada de Na^+ é reabsorvida pelo túbulo proximal. Adicional de 25%

*Uroguanilina e adrenomedulina são dois exemplos dessas substâncias. Como notado acima, a uroguanilina aumenta a excreção renal de NaCl e pode servir para regular a excreção renal do NaCl ingerido. A adrenomedulina é produzida por muitos tecidos, incluindo o coração, os rins e a medula suprarrenal (de onde seu nome é derivado). Ela é secretada em resposta a inúmeros fatores (p. ex., citocinas, angiotensina II, endotelina e estresse aumentado nas células endoteliais). Embora sejam estruturalmente distintas de PNA e PNC, suas ações são similares em redução da pressão sanguínea, aumento da IFG, supressão da secreção de aldosterona induzida pela angiotensina II e causa aumento na excreção de NaCl.

é reabsorvido pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle e o restante pelos túbulo distal e ducto coletor (Fig. 34-7).

No adulto normal, a carga filtrada de Na^+ é, aproximadamente, 25.000 mEq/dia.

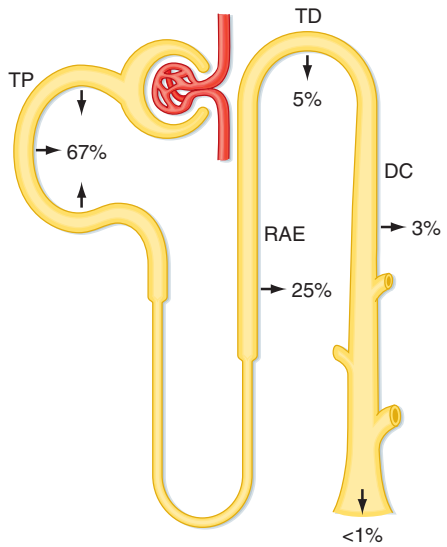
● Equação 34-5

$$\text{Carga filtrada de } Na^+ = (\text{IFG}) \times (\text{Plasma } [Na^+])$$
$$= (180 \text{ L/dia}) \times (140 \text{ mEq/dia})$$
$$= 25.200 \text{ mEq/dia}$$

Com dieta típica, menos de 1% da carga filtrada é excretada na urina (cerca de 140 mEq/dia)*. Devido à grande carga filtrada de Na^+, pequenas alterações na reabsorção de Na^+ pelo néfron podem afetar profundamente o balanço de Na^+ e, assim, o volume do LEC. Por exemplo, aumento da excreção de Na^+ de 1% para 3% da carga filtrada representa a perda adicional de quase 500 mEq/dia de Na^+. Devido à $[Na^+]$ no LEC ser de 140 mEq/L, tal perda de Na^+ diminuiria o volume do LEC em mais de 3 L (*i. e.*, a excreção de água seria paralela à perda de Na^+, para manter a osmolalidade do fluido corporal constante: 500 mEq/dia/140 mEq/L = 3,6 L/dia de fluido perdido). Tal perda de fluido em indivíduo de 70 kg representaria diminuição de 26% no volume do LEC.

Em indivíduos euvolêmicos, os segmentos distais (túbulo distal e ducto coletor) e a alça de Henle do néfron formam o principal segmento do néfron, onde a reabsorção de Na^+ é ajustada para manter a excreção no nível apropriada à ingestão na dieta. Entretanto, isso não significa que outras porções do néfron não estejam envolvidas nesse processo. Como a capacidade reabsortiva do túbulo distal e do ducto coletor é limitada, essas outras porções do néfron (*i. e.*, túbulo proximal e alça de Henle) devem reabsorver a carga filtrada de Na^+.

*A porcentagem de carga filtrada, excretada na urina, é chamada de excreção fracional. Neste exemplo, a excreção fracional de Na^+ é 140 mEq/dia ÷ 25.200 mEq/dia = 0,005 ou 0,5%.



● Figura 34-7. Reabsorção segmentar de Na^+. A porcentagem da carga filtrada de Na^+ reabsorvida por cada segmento do néfron é indicada. DC, ducto coletor cortical; TD, túbulo distal; TP, túbulo proximal; RAE, ramo ascendente espesso.

Assim, durante a euvolemia, o Na^+ processado pelo néfron pode ser explicado por dois processos gerais:

1. A reabsorção de Na^+ pelo túbulo proximal e pela alça de Henle é regulada de modo que parte relativamente constante da carga filtrada de Na^+ é liberada para o túbulo distal. A ação combinada do túbulo proximal e da alça de Henle reabsorve, aproximadamente, 92% da carga filtrada de Na^+ e, dessa forma, 8% da carga filtrada é deixada para o túbulo distal.
2. A reabsorção dessa fração remanescente da carga filtrada de Na^+ pelo túbulo distal e pelo ducto coletor é tão regulada que a quantidade de Na^+ excretada na urina é pareada com a quantidade de Na^+ ingerida na dieta. Assim, esses últimos segmentos do néfron fazem os ajustes finais da excreção de Na^+, para manter o estado euvolêmico.

Mecanismos de Manutenção da Entrega Constante de NaCl para o Túbulo Distal

Diversos mecanismos mantêm a entrega constante de Na^+ ao começo do túbulo distal. Esses processos são a autorregulação da IFG (e, assim, da carga filtrada de Na^+), o balanço glomerulotubular e a dependência da reabsorção de Na^+ da carga pela alça de Henle.

A autorregulação da IFG (Capítulo 32) permite a manutenção de filtração relativamente constante, dentro de ampla faixa de pressões de perfusão. Como a filtração é constante, a carga filtrada de Na^+ também é constante.

Apesar do controle autorregulatório da IFG, ocorrem pequenas variações. Se essas variações não forem compensadas por ajuste apropriado da reabsorção de Na^+ pelo néfron, a excreção de Na^+ mudaria de forma acentuada. Felizmente, a reabsorção de Na^+, no estado euvolêmico, especialmente pelo túbulo proximal, varia em paralelo com as variações na IFG. Este fenômeno é chamado **balanço glomerulotubular.** Assim, se a IFG aumenta, a quantidade de Na^+ reabsorvida pelo túbulo proximal também aumenta. O oposto ocorre se a IFG diminui (ver Capítulo 33 para descrição mais detalhada do balanço glomerulotubular).

O mecanismo final que ajuda a manter a entrega constante de Na^+ para o começo do ducto coletor envolve a capacidade da alça de Henle de aumentar sua intensidade reabsortiva, em resposta à oferta aumentada de Na^+.

Regulação da Reabsorção de NaCl pelos Túbulo Distal e Ducto Coletor

Quando a oferta de Na^+ é constante, pequenos ajustes na reabsorção do Na^+ pelo túbulo distal e, em menor grau, pelo ducto coletor são suficientes para balancear a excreção com a ingestão. Como notado, variação tão pequena quanto 2%, na excreção fracional de Na^+ produz variação de mais de 3 L no volume do LEC. A aldosterona é o regulador primário da reabsorção de Na^+ pelos túbulo distal e ducto coletor e, assim, a regulação primária da excreção de Na^+ nessas circunstâncias. Quando os níveis de aldosterona estão elevados, a reabsorção de Na^+ por esses segmentos é aumentada (excreção diminuída). Quando os níveis de aldosterona estão diminuídos, a reabsorção de Na^+ é reduzida (a excreção é aumentada).

Além da aldosterona, diversos outros fatores, incluindo os peptídeos natriuréticos, as prostaglandinas, as uroguanilinas, as adrenomedulinas e os nervos simpáticos, alteram a reabsorção de Na^+ pelos túbulo distal

e ducto coletor. Entretanto, os efeitos relativos desses outros fatores sobre a regulação da reabsorção de Na^+, por esses segmentos, durante a euvolemia, ainda não foram esclarecidos.

Enquanto as variações da ingestão na dieta de NaCl forem de pouca monta, os mecanismos descritos podem regular apropriadamente a excreção renal de Na^+ e, assim, manter a euvolemia. Entretanto, esses mecanismos não podem processar, eficazmente, variações significativas da ingestão de NaCl. Quando a ingestão de NaCl é significativamente alterada, ocorre expansão do volume do LEC ou a sua contração. Em tais casos, fatores adicionais atuam nos rins para ajustar a excreção de Na^+ e, assim, restabelecer o estado de euvolemia.

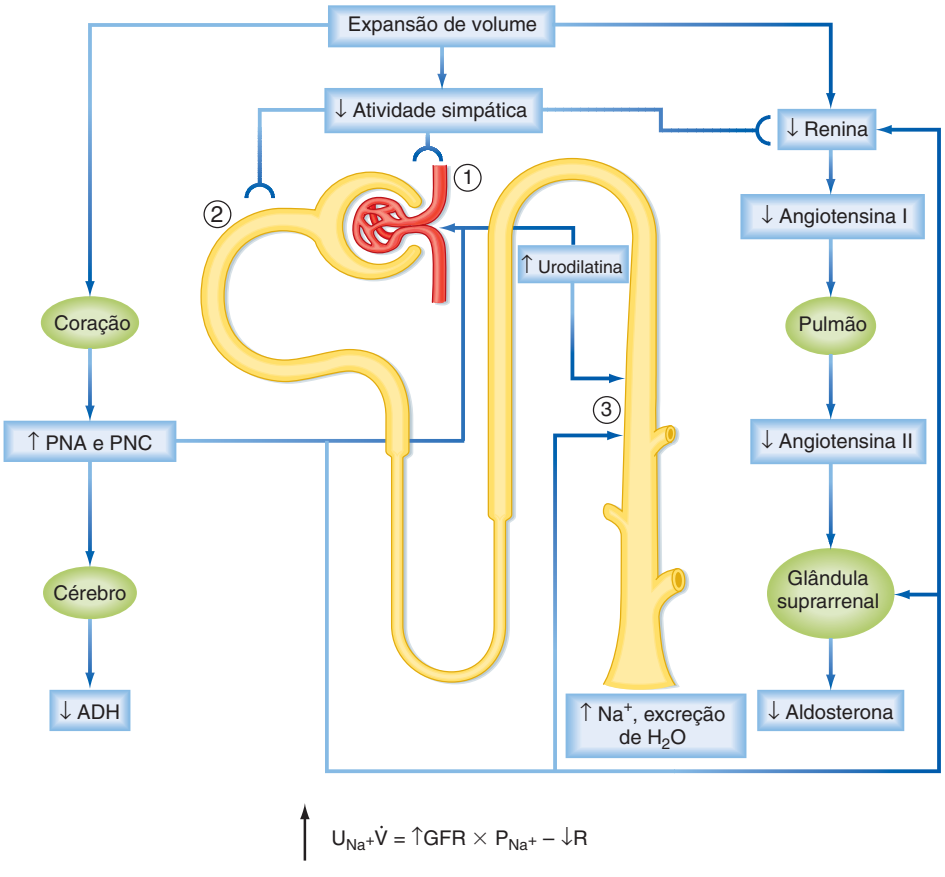
Controle da Excreção de NaCl na Expansão de Volume

Durante a expansão de volume do LEC, os sensores vasculares de volume de alta e de baixa pressão enviam sinais para os rins que resultam na excreção aumentada de NaCl e de água. Os sinais atuando sobre os rins incluem:

1. Atividade diminuída dos nervos simpáticos renais.
2. Liberação de PNA e PNC, pelo coração, e urodilatina, pelos rins.
3. Inibição da secreção do ADH, pela hipófise posterior, e ação diminuída de ADH sobre o ducto coletor.
4. Secreção diminuída de renina e, assim, produção diminuída de angiotensina II.
5. Secreção diminuída de aldosterona é causada pelos níveis reduzidos de angiotensina II, e pelos níveis elevados de peptídeos natriuréticos.

A resposta integrada do néfron a esses sinais está ilustrada na Figura 34-8. Ocorrem três respostas gerais na expansão do volume do LEC (os números se correlacionam aos nos circulados na Fig. 34-8):

1. *A IFG aumenta*. O aumento da IFG, principalmente, como resultado da diminuição da atividade dos nervos simpáticos. As fibras simpáticas inervam as arteríolas aferente e eferente do glomérulo e controlam seu calibre. A atividade diminuída dos nervos simpáticos leva à dilatação arteriolar. Como o efeito parece ser maior nas arteríolas aferentes, a pressão hidrostática nos capilares glomerulares é aumentada, assim aumentando a IFG. Como o fluxo renal plasmático aumenta em maior grau que a IFG, a fração de filtração diminui. Os peptídeos natriuréticos também aumentam a IFG, dilatando as arteríolas aferentes e contraindo as arteríolas eferentes. Assim, os níveis natriuréticos aumentados, que ocorrem durante a expansão de volume do LEC contribuem para essa resposta. Com o aumento na IFG, a carga filtrada de Na^+ aumenta.
2. *A reabsorção de Na^+ diminui no túbulo proximal e na alça de Henle*. Diversos mecanismos podem atuar para reduzir a reabsorção de Na^+ pelo túbulo proximal, mas o papel preciso de cada um desses mecanismos permanece controverso. Como a ativação das fibras dos nervos simpáticos que inervam este segmento do néfron estimula a reabsorção de Na^+, a atividade diminuída dos nervos simpáticos, que resulta da expansão no volume do LEC diminui a reabsorção de Na^+. Ainda mais, a angiotensina II estimula diretamente a reabsorção de Na^+ pelo túbulo proxi-



● **Figura 34-8.** Resposta integrada à expansão de volume do LEC. Os números se referem à descrição da resposta, no texto. $P_{Na}{}^+$, $[Na^+]$ plasmática; R, reabsorção tubular de Na^+; $U_{Na}{}^+\dot{V}$, taxa de excreção de Na^+.

mal. Como os níveis de angiotensina II ficam também reduzidos nessas condições, a reabsorção de Na^+ pelo túbulo proximal diminui como consequência. A pressão hidrostática aumentada nos capilares glomerulares também tende a aumentar a pressão hidrostática nos capilares peritubulares. Além disso, a diminuição da fração de filtração reduz a pressão oncótica peritubular. Essas alterações nas forças de Starling sobre os capilares reduzem a absorção de soluto (p. ex., NaCl) e água do espaço intercelular lateral, e assim reduzem a reabsorção tubular (ver o Capítulo 33 para descrição completa deste mecanismo). O aumento na carga filtrada e a diminuição da reabsorção de NaCl pelo túbulo proximal resulta em liberação de mais NaCl pela alça de Henle. Como a ativação dos nervos simpáticos e a aldosterona estimula a reabsorção de NaCl pela alça de Henle, a atividade reduzida dos nervos e os baixos níveis de aldosterona, que ocorrem com a expansão do LEC, serve para reduzir a reabsorção de NaCl por esse segmento do néfron. Assim, a fração da carga filtrada, oferecida ao túbulo distal, é aumentada.

3. *A reabsorção de Na^+ diminui no túbulo distal e ducto coletor*. Como notado, a quantidade de Na^+ oferecida ao túbulo distal excede a observada no estado euvolêmico (*i. e.*, a quantidade de Na^+ oferecida ao túbulo distal varia em proporção ao grau da expansão do volume do LEC). Essa carga aumentada de Na^+ inibe a capacidade reabsortiva do túbulo distal e do ducto coletor, e essa capacidade é ainda mais diminuída pelas ações dos peptídeos natriuréticos, pela diminuição nos níveis circulantes de aldosterona.

O componente final da resposta à expansão do volume do LEC é a excreção de água. Como a excreção de Na^+ aumenta, a osmolalidade do plasma começa a cair. Isso diminui a secreção de ADH. A secreção de ADH fica também diminuída em resposta aos níveis elevados dos peptídeos natriuréticos. Ainda mais, esses peptídeos natriuréticos inibem a ação do ADH sobre o ducto coletor. Juntos, esses efeitos diminuem a reabsorção de água pelo ducto coletor, e, assim, aumentam a excreção de água pelos rins. Assim, a excreção de Na^+ e água ocorre em concerto; a euvolemia é restaurada, e o curso dessa resposta (horas a dias) depende da amplitude da expansão do volume do LEC. Se o grau da expansão do volume do LEC for pequeno, o mecanismo já descrito, em geral, restaura a euvolemia, dentro de 24 horas. Entretanto, com grandes graus de expansão de volume do LEC, a resposta pode levar diversos dias.

Em resumo, a resposta renal à expansão do volume do LEC envolve a ação integrada de todas as partes do néfron: (1) a carga filtrada do Na^+ é aumentada, (2) a reabsorção, no túbulo proximal e na alça de Henle, é reduzida (IFG é aumentada, enquanto a reabsorção proximal é diminuída; assim, o balanço glomerulotubular não ocorre nessa condição) e (3) a oferta de Na^+ para o túbulo distal é aumentada. Essa oferta aumentada, juntamente com a inibição da reabsorção no túbulo distal e ducto coletor, resulta na excreção de fração maior da carga filtrada de Na^+ e, dessa forma, restaura a euvolemia.

Controle da Excreção de NaCl na Contração de Volume

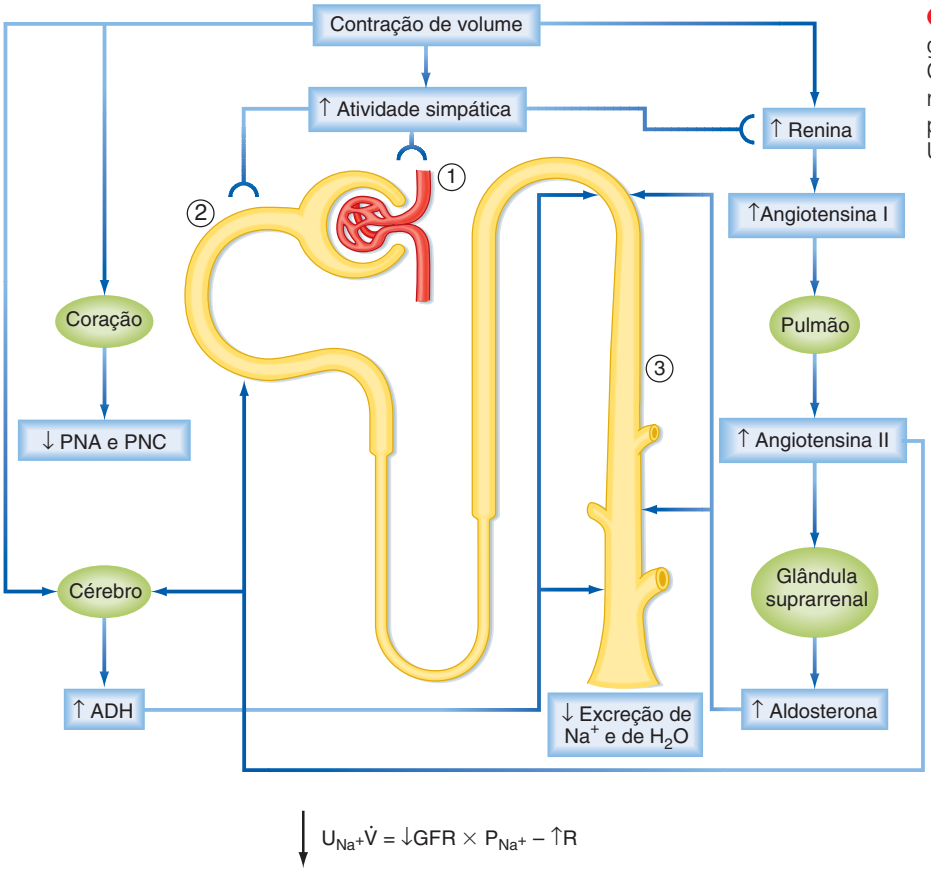
Durante a contração do volume do LEC, os sensores vascular de volume de alta e baixa pressão enviam sinais para os rins que reduzem a excreção de NaCl e água. Os sinais que atuam sobre os rins incluem:

1. Atividade aumentada dos nervos simpáticos renais.
2. Secreção aumentada de renina, que resulta em níveis elevados de angiotensina II e, assim, secreção aumentada de aldosterona, pelo córtex suprarrenal.
3. Inibição da secreção do PNA e PNC, pelo coração, e produção de urodilatina pelos rins.
4. Estimulação da secreção de ADH pela hipófise posterior.

A resposta integrada do néfron a estes sinais está ilustrada na Figura 34-9. A resposta geral é como se segue (os números se correlacionam com os nos círculos na Fig. 34-9):

1. *A IFG diminui*. A constrição das arteríolas aferente e eferente ocorre como resultado de atividade aumentada dos nervos simpáticos renais. O efeito parece ser maior sobre a arteríola aferente do que sobre a eferente. Isso faz com que a pressão hidrostática, no capilar glomerular, caia e, assim, diminui a IFG. Como o fluxo plasmático renal diminui mais que a IFG, a fração de filtração aumenta. A diminuição da IFG reduz a carga filtrada de Na^+.
2. *A reabsorção de Na^+, pelo túbulo proximal e alça de Henle, é aumentada*. Diversos mecanismos aumentam a reabsorção de Na^+, no túbulo proximal. Por exemplo, a atividade aumentada dos nervos simpáticos e os níveis elevados de angiotensina II estimulam, diretamente, a reabsorção de Na^+. A pressão hidrostática diminuída nos capilares glomerulares também leva à diminuição da pressão hidrostática nos capilares peritubulares. Ainda mais, a fração de filtração aumentada resulta em aumento da pressão oncótica peritubular. Essas alterações nas forças de Starling nos capilares facilita o movimento de fluido do espaço intercelular lateral para os capilares e, assim, estimulam a reabsorção do soluto (p. ex., NaCl) e água pelo túbulo proximal (ver o Capítulo 33 para a descrição completa deste mecanismo). A carga filtrada reduzida e a reabsorção aumentada pelo túbulo proximal diminuem a oferta de Na^+ para a alça de Henle. A atividade aumentada dos nervos simpáticos, tanto quanto os níveis elevados de angiotensina II e de aldosterona, estimulam a reabsorção de Na^+ pelo ramo ascendente espesso. Como a atividade do nervo simpático é aumentada e os níveis de angiotensina II e aldosterona estão elevados, durante a contração do volume do LEC, é esperada reabsorção aumentada de Na^+ por esse segmento. Assim, menos Na^+ é oferecido ao túbulo distal.
3. *Reabsorção de Na^+ pelo túbulo distal e ducto coletor é aumentado*. A pequena quantidade de Na^+ que é oferecida ao túbulo distal é quase completamente reabsorvida, devido ao transporte desse segmento e o do ducto coletor é aumentado. Essa estimulação da reabsorção do Na^+ pelo túbulo distal e ducto coletor é, principalmente, induzida pelos níveis aumentados de aldosterona. Ainda mais, os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos, que inibem a reabsorção no ducto coletor, são reduzidos.

Por fim, a reabsorção de água pela porção final do túbulo distal e pelo ducto coletor é aumentada pelo ADH, esses níveis são elevados pela ativação dos sensores vasculares de volume de alta e baixa pressão, bem



● **Figura 34-9.** Resposta integrada à contração do volume do LEC. Os números se referem à descrição da resposta, no texto. P_{Na}^{+}, $[Na^+]$ no plasma, R, reabsorção tubular de Na^+, $U_{Na}^{+}V$, taxa de excreção de Na^+.

como os níveis elevados de angiotensina II. Como resultado, a excreção de água é reduzida. Como a água e o Na^+ são retidos pelos rins, em proporções iguais, a euvolemia é restabelecida e a osmolalidade do fluido corporal permanece constante. O tempo dessa expansão do LEC (horas a dias) e o grau em que a euvolemia é atingida depende da amplitude da contração do volume do LEC, bem como ingestão na dieta de Na^+. Assim, os rins reduzem a excreção de Na^+ e a euvolemia pode ser restaurada, mais rapidamente, se NaCl adicional é ingerido na dieta.

Em resumo, a resposta do néfron à contração do volume do LEC envolve a ação integrada de todos os seus segmentos: (1) a carga filtrada de Na^+ é diminuída, (2) a reabsorção pelo túbulo proximal e alça de Henle é aumentada (a IFG é diminuída, enquanto que a reabsorção proximal é aumentada; dessa forma, o balanço glomerulotubular não ocorre nessa condição) e (3) a oferta de Na^+ para o túbulo distal é reduzida. Essa oferta diminuída, juntamente com a reabsorção aumentada de Na^+, pelo túbulo distal e ducto coletor quase elimina o Na^+ da urina.

CONCEITOS-CHAVE

1. A regulação da osmolalidade do fluido corporal (*i. e.*, balanço no estado estável) requer que a quantidade de água, adicionada ao corpo, pareia exatamente com a quantidade perdida pelo corpo. A água é perdida pelo corpo por diversas vias (p. ex., durante a respiração, com suor e fezes). Os rins são a única via regulada de excreção de água. A excreção de água pelos rins é regulada pelo ADH, secretado da hipófise posterior. Quando os níveis de ADH são altos, os rins excretam pequeno volume de urina hiperosmótica. Quando os níveis de ADH são baixos é excretado grande volume de urina hipo-osmótica.
2. Distúrbios do balanço de água altera a osmolalidade do fluido corporal. Como o Na^+ e seus ânions são os maiores determinantes da osmolalidade do LEC, os distúrbios do balanço de água se manifestam como variações da $[Na^+]$ do LEC. O balanço positivo de água (ingestão > excreção) resulta em diminuição da osmolalidade do fluido corporal e hiponatremia. O balanço de água negativo (ingestão < excreção) resulta em aumento da osmolalidade do fluido corporal e hipernatremia.
3. O volume do LEC é determinado pela quantidade de Na^+ nesse compartimento. Para manter constante o volume do LEC (*i. e.*, euvolemia), a excreção de Na^+ deve parear a ingestão de Na^+. Os rins são a maior via de excreção regulada de Na^+ no corpo. Os sensores de volume localizados principalmente no sistema vascular monitoram o volume e a pressão. Quando ocorre a expansão de volume do LEC, sinais neurais e hormonais são enviadas para os rins, para aumentar a excreção de NaCl e água e restaurar a euvolemia. Quando o volume do LEC se contrai são enviados sinais para os rins para diminuir a excreção de NaCl e água e, assim, restaurar a euvolemia. O sistema nervoso simpático, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e os peptídeos natriuréticos são componentes importantes do sistema necessário para manter o balanço no estado estável de Na^+.

Homeostase de Potássio, Cálcio e Fosfato

HOMEOSTASIA DO K^+

O potássio (K^+) é um dos cátions mais abundantes no corpo, e é fundamental para muitas funções celulares, incluindo a regulação do volume celular, a regulação do pH intracelular, a síntese de DNA e proteína, o crescimento, a função enzimática, o potencial de membrana de repouso, e a atividade cardíaca e neuromuscular. Apesar das grandes flutuações da ingestão de K^+ na dieta, a $[K^+]$ nas células e no fluido extracelular (LEC) permanece notavelmente constante. Dois grupos de mecanismos regulatórios cuidam da homeostasia de K^+. Primeiro, diversos mecanismos regulam a $[K^+]$, no LEC. Segundo, outros mecanismos mantêm a quantidade de K^+ constante no corpo, ajustando a excreção renal de K^+, para parear com a ingestão de K^+ na dieta. São os rins que regulam a excreção de K^+.

A $[K^+]$ total corporal é de 50 mEq/kg de peso corporal, ou 3.500 mEq para indivíduo de 70 kg. No corpo, 98% do K^+ está localizado nas células, onde a média da $[K^+]$ é 150 mEq/L. A alta $[K^+]$ intracelular é necessária para muitas funções celulares, incluindo o crescimento e divisão celular e a regulação de volume. Apenas 2% da $[K^+]$ corporal está localizada no LEC, onde sua concentração normal é de aproximadamente 4 mEq/L. A $[K^+]$ no LEC que excede 5 mEq/L constitui **hipercalemia.** A $[K^+]$ no LEC menor que 3,5 mEq/L constitui a **hipocalemia.**

A grande diferença da concentração de K^+ através das membranas celulares (cerca de 146 mEq/L) é mantida pela operação da Na^+,K^+-ATPase. Esse gradiente da $[K^+]$ é importante para manter a diferença potencial através da membrana celular. Além disso, é fundamental para a excitabilidade para as células nervosas e musculares, bem como para a contratilidade das células musculares cardíacas, esqueléticas e lisas (Fig. 35-1).

Após a refeição, o K^+ absorvido pelo trato gastrointestinal entra no LEC em minutos (Fig. 35-3). Se o K^+ ingerido durante uma refeição normal (≈33 mEq) permanecer no compartimento do LEC (14 L), a $[K^+]$ no plasma aumentaria de modo potencialmente letal de 2,4 mEq/L (33 mEq adicionado a 14 L do LEC).

● Equação 35-1

$$\frac{33\,mEq/L}{14\,L} = 2{,}4\,mEq/L$$

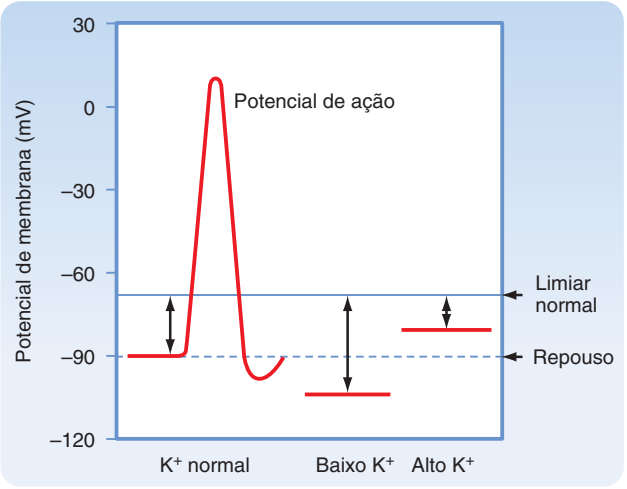
Esse aumento na $[K^+]$ no plasma, é evitado pela rápida (minutos) captação de K^+ pelas células. Devido à

NA CLÍNICA

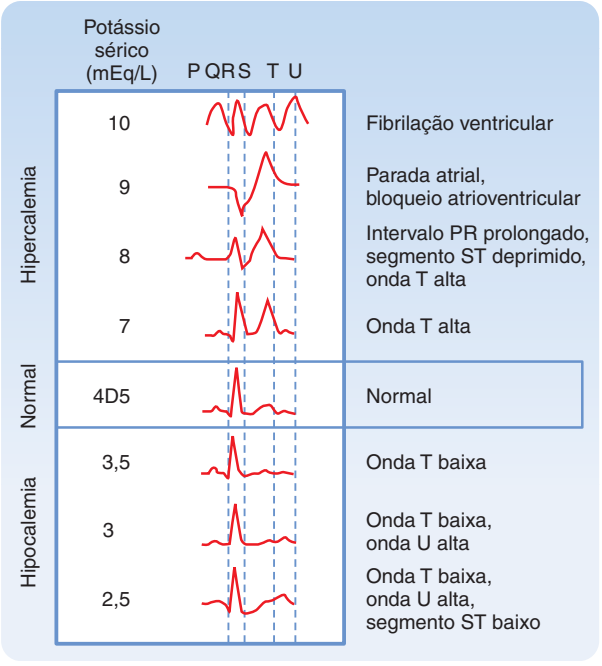
Hipocalemia é um dos distúrbios eletrolíticos mais comum na prática clínica e pode ser observada em mais de 20% dos pacientes hospitalizados. A causa mais frequente inclui a administração de fármacos diuréticos, vômitos provocados (p. ex., bulimia) e diarreia grave. A síndrome de Gitelman (um defeito genético no simporter Na^+-Cl^-, na membrana apical das células do túbulo distal), também causa hipocalemia (Capítulo 33, Tabela 33-3). A hipercalemia é também um distúrbio eletrolítico comum e é vista em 1% a 10% de pacientes hospitalizados. A hipercalemia ocorre em pacientes com falência renal, em pacientes que tomam medicamentos, incluindo os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e diuréticos poupadores de K^+, em pacientes com hiperglicemia (*i. e.*, nível alto de açúcar no sangue) e nos idosos. A **pseudo-hipercalemia,** falsa alta $[K^+]$ no plasma, é causada pela lise traumática de células vermelhas do sangue, durante a retirada de sangue. As células vermelhas do sangue, como todas as células, contêm K^+, e a lise de células vermelhas do sangue libera K^+ no plasma, elevando a $[K^+]$ artificialmente no plasma.

NA CLÍNICA

As arritmias cardíacas são produzidas por hipocalemia e hipercalemia. O eletrocardiograma (ECG; ver Fig. 35-2 e Capítulo 16) monitora a atividade elétrica do coração e é o modo rápido e fácil de determinar se as variações na $[K^+]$ plasmática influenciam o coração e outras células excitáveis. Como contraste, a medida da $[K^+]$ plasmática, no laboratório clínico, requer amostra de sangue e os valores não são avaliados imediatamente. O primeiro sinal de hipercalemia é a aparecimento de ondas T altas e delgadas no ECG. Depois, os aumentos adicionais da $[K^+]$ plasmática prolongam o intervalo PR, diminuem o segmento ST e prolongam o intervalo QRS do ECG. Finalmente, à medida que a $[K^+]$ plasmática se aproxima de 10 mEq/L, a onda P desaparece e o intervalo QRS se aproxima, o ECG assemelha-se a uma onda senoide e os ventrículos fibrilam (*i. e.*, manifestam contrações rápidas e descoordenadas das fibras musculares). A hipocalemia prolonga o intervalo QT, inverte a onda T e deprime o segmento ST do ECG.



● **Figura 35-1.** Os efeitos nas variações da [K^+] plasmática sobre o potencial de membrana em repouso do músculo esquelético. A hipercalemia faz com que o potencial de membrana fique menos negativo, o que aumenta a excitabilidade pela inativação dos canais rápidos de Na^+, responsáveis pela fase de despolarização do potencial de ação. A hipocalemia hiperpolariza o potencial de membrana e, assim, reduz a excitabilidade.



● **Figura 35-2.** Eletrocardiogramas de indivíduos com [K^+] plasmáticas variáveis. A hipercalemia aumenta a altura da onda T e a hipocalemia inverte a onda T. Ver o texto para detalhes. (Modificado de Barker L et al: Principles of Ambulatory Medicine, 5th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.)

excreção de K^+ pelos rins ser relativamente lenta (horas) após a refeição, a captação de K^+ é essencial para evitar hipercalemia prejudicial à vida. A manutenção da [K^+] total corporal constante requer que todo o K^+ absorvido pelo trato gastrointestinal seja excretado pelos rins. Este processo requer cerca de 6 horas.

REGULAÇÃO DA [K^+] PLASMÁTICA

Como ilustrado na Figura 35-3 e na Tabela 35-1, diversos hormônios, incluindo a epinefrina, a insulina e a aldosterona, aumentam a captação de K^+ pelo músculo esquelético, fígado, osso e células vermelhas do sangue pela estimulação da Na^+,K^+-ATPase, do simporter de $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$ e do simporter Na^+-Cl^- nessas células. A estimulação aguda da captação de K^+ (*i. e.*, dentro de minutos) é mediada por intensidade de renovação aumentada dos transportadores existentes da Na^+,K^+-ATPase, $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$ e Na^+-Cl^-, enquanto que o aumento crônico da captação de K^+ (*i. e.*, dentro de horas a dias) é mediado por aumento na quantidade da Na^+,K^+-ATPase. O aumento da [K^+] plasmática que segue a absorção de K^+ pelo trato gastrointestinal, estimula a secreção de insulina pelo pâncreas, libera a aldosterona do córtex suprarrenal e a secreção de epinefrina pela medula suprarrenal. Como contrapartida, diminuição da [K^+] plasmática inibe a liberação desses hormônios. Enquanto a ação de insulina e da epinefrina atuam dentro de alguns minutos, a aldosterona requer aproximadamente 1 hora para estimular a captação de K^+ pelas células.

Epinefrina

As catecolaminas afetam a distribuição de K^+ através das membranas celulares ativando os receptores adrenérgicos α e β_2. A estimulação de adrenoceptores α libera K^+ das células, especialmente, no fígado, enquanto a estimulação de adrenoceptores β_2 promove a captação de K^+ pelas células.

Por exemplo, a ativação dos adrenoceptores β_2, após o exercício, é importante na prevenção da hipercalemia. O aumento da [K^+] plasmática após refeição rica em K^+ é maior se o paciente for pré-tratado com propranolol, antagonista adrenoceptor β_2. Além disso, a liberação de epinefrina durante o estresse (p. ex., isquemia miocárdica) pode baixar rapidamente a [K^+].

Insulina

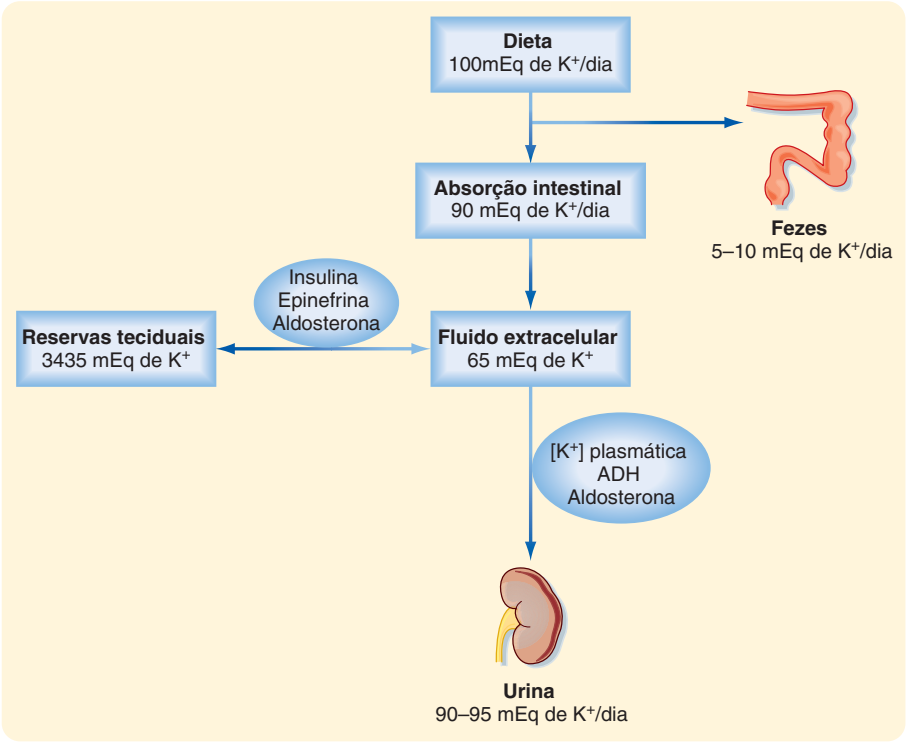
A insulina também estimula a captação de K^+ pelas células. A importância da insulina é ilustrada por duas observações. Primeira, o aumento da [K^+] plasmática, após refeição rica em K^+, é maior em pacientes com diabetes melito (*i. e.*, deficientes de insulina) do que em pessoas normais. Segunda, a insulina (e glicose para impedir a hipoglicemia induzida pela insulina) pode ser infundida para corrigir a hipercalemia. A insulina é o hormônio mais importante que desloca o K^+ para as células, após a ingestão de K^+ numa refeição.

Aldosterona

A aldosterona, como as catecolaminas e a insulina, também promove a captação de K^+ pelas células. Aumento dos níveis de aldosterona (p. ex., aldosteronismo primário) causa hipocalemia, enquanto queda nos níveis de aldosterona (p. ex., doença de Addison) causa hipercalemia. Como discutido adiante, a aldosterona também estimula a excreção urinária de K^+. Assim, a aldosterona altera a [K^+] plasmática, por atuação sobre a captação de K^+ pelas células e alteração da excreção de K^+ urinário.

ALTERAÇÕES NA [K^+] PLASMÁTICA

Diversos fatores podem alterar a [K^+] (Tabela 35-1). Esses fatores não estão envolvidos na regulação da [K^+]



● **Figura 35-3.** Visão geral da homeostasia de K^+. Aumento da insulina, da epinefrina ou da aldosterona plasmáticas estimula o movimento de K^+ para células e diminui $[K^+]$ plasmática, enquanto que queda na concentração plasmática desses hormônios aumenta a $[K^+]$ plasmática. A quantidade de K^+ no corpo é determinada pelos rins. Um indivíduo está com balanço de K^+ quando a ingestão na dieta e o débito urinário (mais o débito pelo trato gastrointestinal) são iguais. A excreção de K^+ pelos rins é regulada pelas $[K^+]$ plasmática, aldosterona e pelo ADH.

● **Tabela 35-1. Fatores Principais, Hormônios e Fármacos Influenciando a Distribuição do K^+ entre os Compartimentos dos Fluidos Intracelular e Extracelular**

Fisiológicos: Manter $[K^+]$ Plasmática Constante
Epinefrina
Insulina
Aldosterona
Fisiopatológico: Alteram a $[K^+]$ Plasmática de Normal
Balanço ácido-básico
Osmolalidade plasmática
Lise celular
Exercício
Drogas que Induzem a Hipercalemia
Suplementos de K^+ na dieta
Inibidores da ECA
Diuréticos que poupam K^+
Heparina

do plasma, mas alteram mais tarde o movimento do K^+ entre o fluido intracelular (LIC) e o LEC, assim, causando desenvolvimento da hipocalemia ou de hipercalemia.

Balanço Ácido-Básico

A acidose metabólica aumenta a $[K^+]$ plasmática, enquanto a alcalose metabólica e a alcalose respiratória a diminuem. Como contrapartida, a acidose respiratória tem pouco ou nenhum efeito sobre a $[K^+]$ do plasma. A acidose metabólica, produzida pela adição de ácidos inorgânicos (p. ex., HCl, H_2SO_4), aumenta a $[K^+]$ plasmática muito mais que a acidose equivalente, produzida pelo acúmulo de ácidos orgânicos (p. ex., ácido lático, ácido acético, cetoácidos). O pH reduzido (*i. e.*, $[H^+]$ aumentada) promove o movimento de H^+ para as células e o movimento recíproco de K^+ para fora das células, para manter a eletroneutralidade. Esse efeito da acidose ocorre, em parte, porque a acidose inibe os transportadores que acumulam o K^+ nas células, incluindo os simporters Na^+,K^+-ATPase e $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$. Ainda mais, o movimento de H^+ para as células ocorre quando as células tamponam as variações de $[H^+]$ no LEC (Capítulo 36). Como o H^+ se move através das membranas celulares, o K^+ se move na direção oposta, assim, os cátions não são nem ganhos e nem perdidos através das membranas celulares. A alcalose metabólica tem o efeito oposto; a $[K^+]$ plasmática diminui quando o K^+ se move para as células e o H^+ sai.

Embora os ácidos orgânicos produzam acidose metabólica, eles não causam hipercalemia significativa. Duas explicações foram sugeridas para a capacidade reduzida dos ácidos orgânicos de causar hipercalemia. Primeira, o ânion orgânico pode entrar na célula com o H^+ e, assim, elimina a necessidade para a troca K^+-H^+ através da membrana. Segunda, os ânions orgânicos podem estimular a secreção de insulina, que move K^+ para dentro das células. Esse movimento pode contribuir para o efeito direto da acidose, que move K^+ para fora das células.

Osmolalidade Plasmática

A osmolalidade do plasma também influencia a distribuição de K^+ através das membranas celulares. Aumento da osmolalidade do LEC incrementa a liberação de K^+ pelas células, e assim aumenta a $[K^+]$ extracelular. A $[K^+]$ plasmática pode aumentar de 0,4 a 0,8 mEq/L, com elevação de 10 mOsm/kg H_2O na osmolalidade do plasma. Em pacientes com diabetes melito que não tomam insulina, a $[K^+]$ plasmática é frequentemente elevada,

em parte, devido à falta de insulina e, em parte, devido ao aumento da [glicose] no plasma (*i. e.*, do valor normal de ≈100 mg/dL para tão alto quanto ≈1.200 mg/dL), o que aumenta a osmolalidade plasmática. A hipo-osmolalidade tem efeito oposto. As alterações da $[K^+]$ plasmática, associadas a variações da osmolalidade, estão relacionadas às alterações do volume celular. Por exemplo, à medida que a osmolalidade plasmática aumenta, a água deixa as células, devido ao gradiente osmótico, através da membrana plasmática (Capítulo 1). A água deixa as células até que a osmolalidade intracelular se iguale do LEC. Essa perda de água contrai as células e causa aumento da $[K^+]$ nas células. O aumento da $[K^+]$ intracelular gera força motriz para a saída de K^+ das células. Essa sequência aumenta a $[K^+]$ plasmática. A queda da osmolalidade tem o efeito oposto.

Lise Celular

A lise celular causa hipercalemia, como resultado da adição do K^+ intracelular do LEC. O trauma grave (p. ex., queimadura) e algumas condições, como a **síndrome da lise do tumor** (*i. e.*, a destruição das células tumorais induzida pela quimioterapia) e a **rabdomiólise** (*i. e.*, a destruição do músculo esquelético) destrói as células e libera K^+ e outros solutos celulares no LEC. Ainda mais, úlceras gástricas podem causar a infiltração de células vermelhas do sangue no trato gastrointestinal. As células do sangue são digeridas, e o K^+ liberado das células é absorvido e pode causar hipercalemia.

Exercício

Mais K^+ é liberado pelas células do músculo esquelético durante o exercício, do que durante o repouso. A hipercalemia resultante depende do grau do exercício. Em pessoas que caminham lentamente, a $[K^+]$ plasmática aumenta até 0,3 mEq/L. Com exercício vigoroso, a $[K^+]$ plasmática pode aumentar até 2,0 mEq/L.

NA CLÍNICA

As mudanças induzidas pelo exercício na $[K^+]$ do plasma não produzem em geral sintomas e são revertidos após vários minutos de repouso. Entretanto, o exercício pode levar à hipercalemia, prejudicial à vida, em indivíduos (1) com distúrbios endócrinos que afetam a liberação de insulina, epinefrina ou aldosterona; (2) cuja capacidade de excretar K^+ está diminuída (p. ex., na insuficiência renal); ou (3) que tomam certos medicamentos, como os bloqueadores adrenérgicos β_2. Por exemplo, durante o exercício, a $[K^+]$ plasmática pode aumentar, pelo menos, 2 a 4 mEq/L em indivíduos que tomam antagonistas de receptores adrenérgicos β_2 para hipertensão.

Como o balanço ácido-básico, a osmolalidade plasmática, a lise celular e o exercício não mantêm a $[K^+]$ no plasma em valores normais, eles não contribuem para a homeostasia do K^+ (Tabela 35-1). Até que ponto esses estados fisiopatológicos alteram a $[K^+]$ plasmática depende da integridade dos mecanismos homeostáticos que regulam a $[K^+]$ plasmática (p. ex., a secreção de epinefrina, insulina e aldosterona).

EXCREÇÃO DE K^+ PELOS RINS

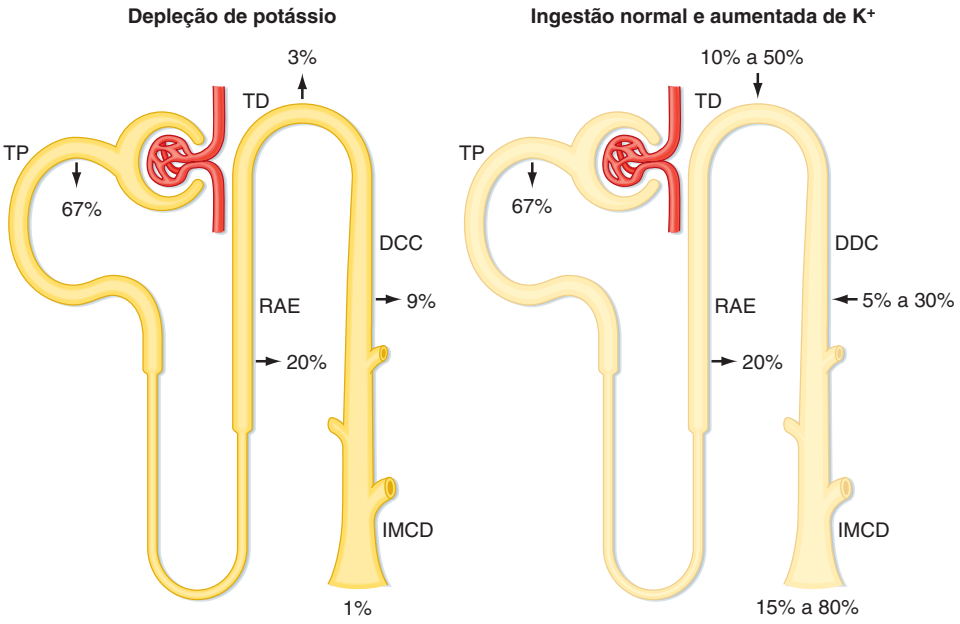
Os rins desempenham papel importante na manutenção do balanço de K^+. Como ilustrado na Figura 35-4, os rins excretam 90% a 95% do K^+ ingerido na dieta. A excreção se iguala à ingestão mesmo quando a ingestão aumenta 10 vezes. Esse balanço na excreção urinária e a ingestão na dieta ressaltam a importância dos rins na manutenção da homeostasia de K^+. Embora pequenas quantidades de K^+ sejam perdidas por dia, nas fezes e no suor (aproximadamente 5% a 10% de K^+ ingerido na dieta), essa quantidade é, essencialmente, constante e não é regulada, portanto, é relativamente menos importante que o K^+ excretado pelos rins. A secreção de K^+ do sangue para o fluido tubular, pelas células do túbulo distal, e do sistema do ducto coletor é o fator-chave na determinação da excreção de K^+ urinário (Fig. 35-4).

Como o K^+ não se liga às proteínas do plasma, ele é filtrado livremente pelo glomérulo. Quando os indivíduos ingerem 100 mEq de K^+ por dia, a excreção de K^+ urinário é de quase 15% da quantidade filtrada. Assim, o K^+ deve ser reabsorvido ao longo do néfron. Todavia, quando a ingestão de K^+ na dieta aumenta, a excreção de K^+ pode exceder a quantidade filtrada. Assim, o K^+ também pode ser secretado.

O túbulo proximal reabsorve aproximadamente 67% do K^+ filtrado na maioria das condições. Cerca de 20% do K^+ filtrado é reabsorvido pela alça de Henle e, como acontece no túbulo proximal, a quantidade reabsorvida é uma fração constante da quantidade filtrada. Em con-

NA CLÍNICA

Em indivíduos com **doença renal** avançada, os rins são incapazes de eliminar o K^+ do corpo. Portanto, os níveis da $[K^+]$ aumentam. A hipercalemia resultante reduz o potencial de repouso de membrana (*i. e.*, a voltagem fica menos negativa) e esse potencial reduzido diminui a excitabilidade dos neurônios, das células cardíacas e das células musculares, pela inativação dos canais rápidos de Na^+ que são fundamentais para a fase de despolarização do potencial de ação (Fig. 35-1). Aumentos intensos e rápidos da $[K^+]$ plasmática podem levar à falência cardíaca e morte. Já em pacientes que tomam fármacos diuréticos para hipertensão, a excreção de K^+ urinária, frequentemente, excede a ingestão de K^+ na dieta. Assim, o balanço de K^+ é negativo e hipocalemia se desenvolve. Esse declínio da $[K^+]$ extracelular hiperpolariza o repouso da membrana celular (*i. e.*, a voltagem se torna menos negativa) e reduz a excitabilidade dos neurônios, células cardíacas e células musculares. Hipocalemia grave pode levar a paralisia, arritmias cardíacas e morte. A hipocalemia pode também dificultar a capacidade dos rins para concentrar a urina e pode estimular a produção renal de NH_4^+, que afeta o balanço ácido-básico (Capítulo 36). Portanto, a manutenção da $[K^+]$ intracelular alta, a $[K^+]$ extracelular baixa e o gradiente da $[K^+]$ alto, através das membranas celulares, é essencial para muitas de funções celulares.



● **Figura 35-4.** Transporte de K^+ ao longo do néfron. A excreção de K^+ depende da intensidade e da direção do transporte de K^+ pelo túbulo distal e ducto coletor. As porcentagens se referem à quantidade do K^+ filtrado, reabsorvido ou secretado por segmento do néfron. **Esquerda,** Depleção de K^+ na dieta. Uma quantidade de K^+ igual a 1% da carga filtrada de K^+ é excretada. **Direita,** Dieta normal e aumentada de K^+. Quantidade de K^+ igual a 15% a 80% da carga filtrada é excretada. DCC, ducto coletor cortical; TD, túbulo distal; IMCD, ducto coletor medular interno; TP, túbulo proximal; RAE, ramo ascendente espesso.

traste com esses segmentos que podem apenas reabsorver o K^+, o túbulo distal e ducto coletor são capazes de reabsorver ou secretar o K^+. A intensidade da reabsorção de K^+ ou da secreção, pelo túbulo distal e ducto coletor, depende de diversos hormônios e fatores. Quando 100 mEq/dia de K^+ é ingerido, ele é secretado por esses segmentos do néfron. O aumento da ingestão de K^+ na dieta aumenta a secreção de K^+. A secreção de K^+ pode aumentar a quantidade de K^+ que aparece na urina e, assim, se aproxima de 80% da quantidade filtrada (Fig. 35-4). Já a dieta baixa de K^+ ativa a reabsorção de K^+ ao longo do túbulo distal e ducto coletor, assim a excreção urinária cai para perto de 1% do K^+ filtrado pelo glomérulo (Fig. 35-4). Os rins não podem reduzir a excreção de K^+ para os mesmos níveis baixos, como podem para o Na^+ (*i. e.*, 0,2%). Portanto, hipocalemia pode se desenvolver em indivíduos com deficiência de K^+ na dieta. Como a magnitude e direção do transporte de K^+, pelo túbulo distal e ducto coletor, são variáveis, a intensidade total da excreção de K^+ urinário é determinada por esses segmentos tubulares.

MECANISMO CELULAR DA SECREÇÃO DE K^+ PELAS CÉLULAS PRINCIPAIS NO TÚBULO DISTAL E NO DUCTO COLETOR

A Figura 35-5 ilustra os mecanismos celulares de secreção de K^+ pelas células principais no túbulo distal e no ducto coletor. A secreção do sangue para o lúmen tubular é um processo em duas etapas: (1) a captação de K^+ do sangue, através da membrana basolateral, pela Na^+,K^+-ATPase e (2) a difusão de K^+ da célula para o fluido tubular, via canais de K^+. A Na^+,K^+-ATPase cria alta $[K^+]$ intracelular que gera a força motora química que força a saída de K^+ através da membrana apical, pelos canais de K^+. Embora os canais de K^+ estejam presentes na membrana basolateral, o K^+, preferencialmente, deixa a célula através da membrana apical e entra no fluido tubular. O transporte de K^+ segue essa via por duas razões. Primeira, o gradiente eletroquímico para o K^+, através da membrana apical, favorece seu movimento para o fluido tubular. Segunda, a permeabilidade da membrana apical ao K^+ é maior que na membrana basolateral. Portanto, o K^+ se difunde, preferencialmente, através da membrana apical para o fluido tubular. Os três principais fatores que controlam a intensidade da secreção de K^+, pelo túbulo distal e ducto coletor, são:

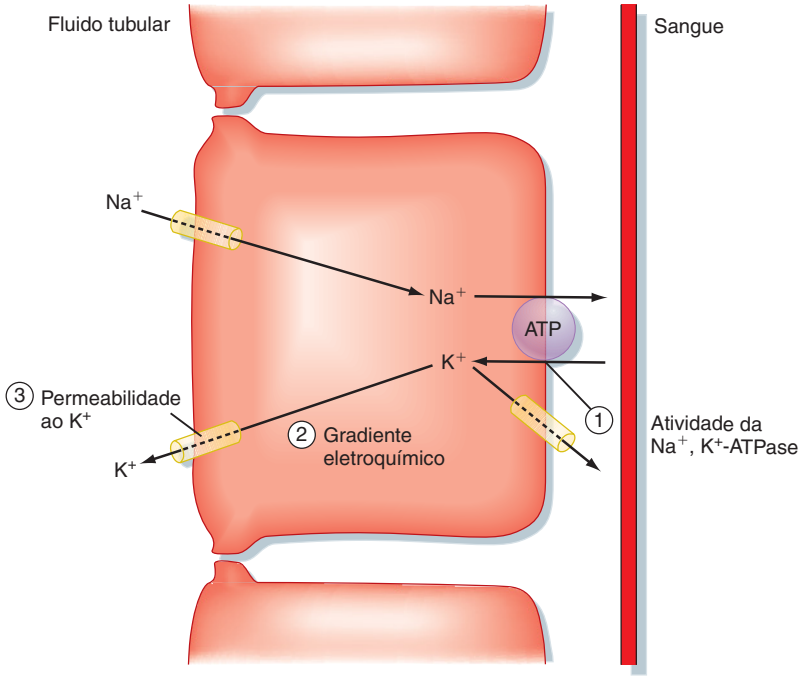
1. A atividade da Na^+,K^+-ATPase.
2. A força motriz (gradiente eletroquímico) para o movimento do K^+ através da membrana apical.
3. A permeabilidade da membrana apical ao K^+.

Cada variação da secreção de K^+ resulta na alteração em um ou mais desses fatores.

As células intercalares reabsorvem o K^+, via mecanismo de transporte H^+,K^+-ATPase localizado na membrana apical (Capítulo 36). Esse transportador medeia a captação de K^+ e sua troca pelo H^+. A via para a saída de K^+ das células intercaladas para o sangue é desconhecida. A reabsorção de K^+ é ativada por dieta com baixo K^+.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE K^+ PELO TÚBULO DISTAL E DUCTO COLETOR

A regulação da excreção de K^+ é realizada principalmente por variações da secreção de K^+ pelas células principais do túbulo distal e ducto coletor. A $[K^+]$ plasmática e a aldosterona são os principais reguladores fisiológicos da secreção de K^+. O hormônio antidiurético (ADH) também estimula a secreção de K^+; entretanto, é menos importante que a $[K^+]$ no plasma e aldosterona. Outros fatores, incluindo a intensidade do fluxo do fluido tubular e o balanço ácido-básico, influenciam a secreção de K^+ pelo túbulo distal e ducto coletor. Entretanto, eles não são mecanismos homeostáticos, porque alteram o balanço de K^+ (Tabela 35-2).



● **Figura 35-5.** Mecanismo celular da secreção de K^+ pelas células principais no túbulo distal e no ducto coletor. Os números indicam os locais onde a secreção de K^+ é regulada. 1, Na^+,K^+-ATPase; 2, gradiente eletroquímico de K^+ através da membrana apical; 3, permeabilidade da membrana apical ao K^+.

● **Tabela 35-2. Fatores Principais e Hormônios que Influenciam a Excreção de K^+**

Fisiológicos: Manter Balanço de K^+ Constante
[K^+] plasmática
Aldosterona
ADH
Fisiopatológico: Altera Balanço de K^+
Fluxo do fluido tubular
Balanço ácido-básico
Glicocorticoides

[K^+] Plasmática

A [K^+] plasmática é um determinante importante da secreção de K^+ pelo túbulo distal e ducto coletor. A hipercalemia (p. ex., resultante de dieta rica em K^+ ou rabdomiólise) estimula a secreção de K^+ dentro de minutos. Diversos mecanismos estão envolvidos. Primeiro, a hipercalemia estimula a Na^+,K^+-ATPase e, assim, aumenta a captação de K^+ através da membrana basolateral. Essa captação aumenta a [K^+] intracelular e a força motriz eletroquímica para a saída de K^+ através da membrana apical. Segundo, a hipercalemia também aumenta a permeabilidade da membrana apical para o K^+. Terceiro, a hipercalemia estimula a secreção de aldosterona pelo córtex suprarrenal, que, como discutido adiante, atua sinergeticamente com a [K^+] plasmática para estimular a secreção de K^+. Quarto, a hipercalemia também aumenta a intensidade do fluxo do fluido tubular, que como discutido adiante, estimula a secreção de K^+ pelo túbulo distal e ducto coletor.

A hipocalemia (p. ex., causada pela dieta com baixo K^+ ou pela perda de K^+, no fluido da diarreia) diminui a secreção de K^+, via ações opostas às descritas pela hipercalemia. Assim, a hipocalemia inibe a Na^+,K^+-ATPase, diminui a força motriz eletroquímica para o efluxo de K^+ através da membrana apical, reduz a permeabilidade da membrana apical ao K^+ e diminui os níveis de aldosterona do plasma.

NA CLÍNICA

Hipocalemia crônica ([K^+] plasmática < 3,5 mEq/L) ocorre mais frequentemente em pacientes que receberam diuréticos para hipertensão. A hipocalemia também ocorre em pacientes que vomitam, são submetidos à sucção nasogástrica, têm diarreia, abusam de laxantes ou têm hiperaldosteronismo. A hipocalemia ocorre porque a excreção de K^+, pelos rins, excede a ingestão na dieta de K^+. O vômito, a sucção nasogástrica, os diuréticos e a diarreia, todos podem diminuir o volume do LEC que, por sua vez, estimula a secreção de aldosterona (Capítulo 34). Como a aldosterona estimula a excreção de K^+ pelos rins, sua ação contribui para o desenvolvimento da hipocalemia.

Hipercalemia crônica ([K^+] plasmática > 5,0 mEq/L) ocorre com mais frequência em indivíduos com fluxo urinário reduzido, baixos níveis de aldosterona no plasma e doença renal, na qual a filtração glomerular cai abaixo de 20% do normal. Nesses indivíduos, ocorre hipercalemia porque a excreção de K^+ pelos rins é menor que a ingestão de K^+ na dieta. Ocorrem causas menos comuns de hipercalemia em pessoas com deficiências de insulina, de epinefrina e secreção de aldosterona ou em pessoas com acidose metabólica causada por ácidos inorgânicos.

Aldosterona

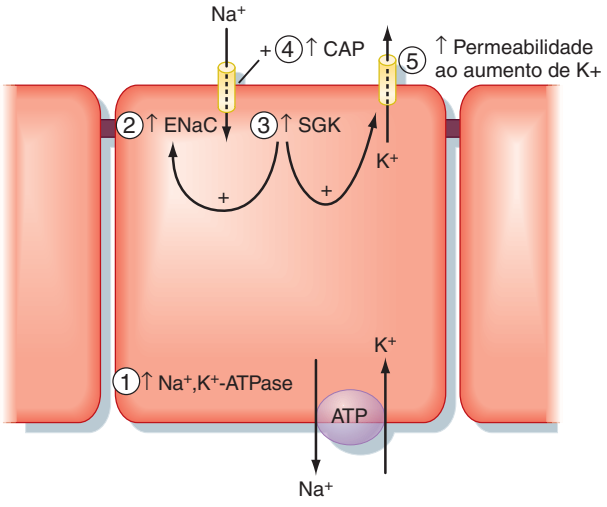
Níveis de aldosterona elevados cronicamente (*i. e.*, ≥ 24 horas) aumentam a secreção de K^+ pelas células principais no túbulo distal e no ducto coletor, via cinco

mecanismos (Fig. 35-6). (1) pelo aumento da quantidade da Na^+,K^+-ATPase na membrana basolateral; (2) pelo aumento da expressão do canal epitelial de sódio (ENaC), na membrana apical da célula; (3) pela elevação dos níveis de SGK1 (cinase estimulada pelo glicocorticoide sérico) que também aumenta a expressão do ENaC, na membrana apical, e ativa os canais de K^+; (4) pela estimulação do CAP1 (protease ativadora do canal, também chamada de **prostatina**) que ativa diretamente a ENaC; e (5) pela estimulação da permeabilidade da membrana apical ao K^+. Foram descritos os mecanismos celulares, pelos quais a aldosterona afeta a expressão e a atividade da Na^+,K^+-ATPase e do ENaC (ações 1 a 5 já listadas) (Capítulo 33). A aldosterona aumenta a permeabilidade da membrana apical ao K^+, pelo aumento no número de canais de K^+ na membrana. Entretanto, os mecanismos celulares envolvidos nessa resposta não são completamente conhecidos, a expressão aumentada da Na^+,K^+-ATPase facilita a captação de K^+ através da membrana basolateral nas células, e assim eleva a [K^+] intracelular. O aumento do número e da atividade dos canais de Na^+ incrementa a entrada de Na^+ na célula, vindo do fluido tubular, efeito que despolariza a voltagem da membrana apical. A despolarização da membrana apical e a [K^+] intracelular aumentada melhora a força motriz eletroquímica para a secreção de K^+ da célula para o fluido tubular. Consideradas juntas, essas ações aumentam a captação de K^+ pela célula, através da membrana basolateral, e aumentam a saída de K^+ da célula através da membrana apical. A secreção de aldosterona é aumentada pela hipercalemia e pela angiotensina II (após a ativação do sistema renina-angiotensina). A secreção de aldosterona é diminuída pela hipocalemia e peptídeos natriuréticos, liberados pelo coração.

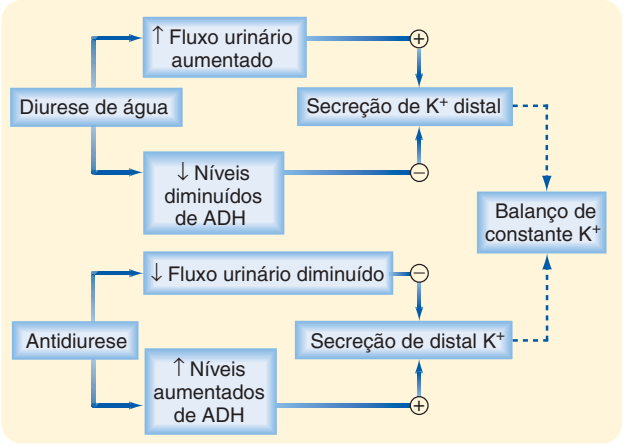
Embora o aumento agudo (p. ex., dentro de horas), nos níveis de aldosterona, eleve a atividade da Na^+,K^+-ATPase, a excreção de K^+ não aumenta. A razão está relacionada com o efeito da aldosterona na reabsorção de Na^+ e de água e, dessa forma, a diminuição no fluido tubular. A aldosterona estimula a reabsorção de Na^+ e água e assim diminui o fluido tubular. A redução do fluxo, por sua vez, diminui a secreção de K^+ (como discutido, em mais detalhes, adiante). Todavia, a estimulação crônica da reabsorção de Na^+ expande o LEC e, assim, retorna o fluido tubular ao normal. Essas ações permitem um efeito estimulatório direto da aldosterona sobre o túbulo distal e o ducto coletor, para aumentar a excreção de K^+.

Hormônio Antidiurético

Embora o ADH não afete a excreção urinária de K^+, esse hormônio não estimula a secreção de K^+ pelo túbulo distal e pelo ducto coletor (Fig. 35 -7). O ADH aumenta a força motriz eletroquímica para a saída de K^+ através da membrana apical, das células principais, pela estimulação da captação de Na^+ pela membrana apical dessas células. A captação aumentada de Na^+ reduz a diferença de potencial elétrico através da membrana apical (*i. e.*, o interior da célula se torna menos carregado negativamente). Apesar desse efeito, o ADH não altera a secreção de K^+ por esses segmentos do néfron. A razão para isto se relaciona ao efeito do ADH sobre o fluxo do fluido tubular. O ADH diminui o fluxo no fluido tubular, por estimular a reabsorção de água. A diminuição no fluido tubular reduz a secreção de K^+ (explicado mais adiante). O efeito inibitório do fluxo diminuído do fluido tubular compensa o efeito estimulatório do ADH sobre a força motriz eletroquímica para a saída de K^+ através da membrana apical (Fig. 35-7). Se o ADH não aumentasse o gradiente eletroquímico, favorecendo a secreção de K^+, a excreção urinária de K^+ cairia com os níveis aumentados de ADH e o fluxo urinário diminuiria. Assim, o balanço de K^+ seria alterado em resposta às variações do balanço de água. Assim, os efeitos do ADH sobre a força motriz eletroquímica, para a saída de K^+, através da membrana apical, e sobre o fluxo tubular permite que a excreção urinária de K^+ seja mantida constante, apesar das amplas flutuações da excreção de água.



● **Figura 35-6.** Efeitos da aldosterona sobre a secreção de K^+ pelas células principais no ducto coletor. Os números se referem aos cinco efeitos da aldosterona discutidos no texto.



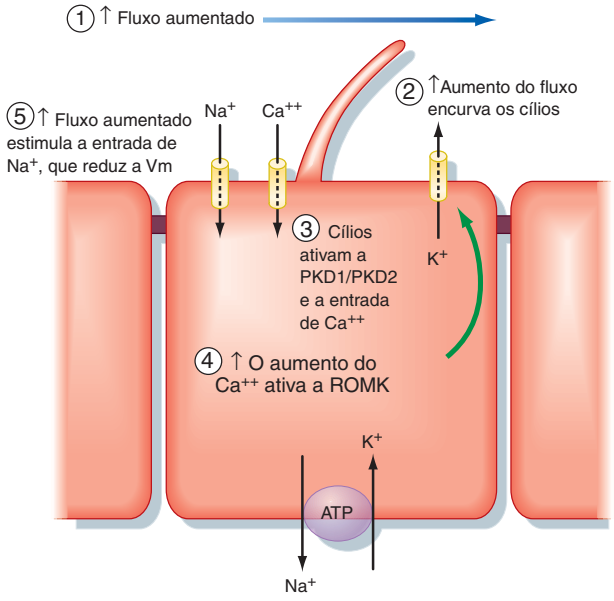
● **Figura 35-7.** Efeitos opostos do ADH sobre a secreção de K^+ pelo túbulo distal e ducto coletor cortical. A secreção é estimulada pelo aumento no gradiente eletroquímico para o K^+ através da membrana apical, e pelo aumento da permeabilidade da membrana apical ao K^+. Como contrapartida, a secreção é reduzida pela queda da taxa fluxo do fluido tubular. Como estes efeitos se opõem um ao outro, a secreção de K^+ não é afetada pelo ADH.

FATORES QUE PERTURBAM A EXCREÇÃO DE K^+

Apesar de a $[K^+]$ plasmática, a aldosterona e o ADH desempenharem papéis importantes na regulação do balanço de K^+, os fatores e hormônios discutidos a seguir perturbam o balanço de K^+ (Tabela 35-2).

Fluxo do Fluido Tubular

Aumento do fluxo do fluido tubular (p. ex., com tratamento por diuréticos, expansão do volume do LEC) estimula a secreção de K^+ em minutos, enquanto que a queda (p. ex., contração do LEC causada por hemorragia, vômito intensoo ou diarreia) reduz a secreção de K^+ pelo túbulo distal e pelo ducto coletor. Os incrementos do fluxo do fluido tubular são mais eficientes em estimular a secreção de K^+ quando a ingestão de K^+ na dieta é aumentada. Estudos recentes sobre o cílio primário das células principais elucidaram alguns dos mecanismos por onde o fluxo aumentado estimula a secreção de K^+ (Fig. 35-8). O fluxo aumentado curva o cílio primário nas células principais, o que ativa o complexo do canal condutor de Ca^{++} PKD1/PKD2. Isso permite que mais cálcio entre nas células principais e aumente a $[Ca^{++}]$ intracelular. O aumento da $[Ca^{++}]$ intracelular ativa os canais de K^+, na membrana plasmática apical que aumenta a secreção de K^+ da célula para o fluido tubular. O fluxo aumentado pode também estimular a secreção de K^+ por outros mecanismos. À medida que o fluxo aumenta, como após a administração de diuréticos ou como resultado de aumento do volume do LEC, também acontece a $[Na^+]$, no fluido tubular. Esse aumento na $[Na^+]$ facilita a entrada de Na^+ através da membrana apical das células do túbulo distal e do ducto coletor, diminuindo, assim, o potencial de membrana negativo no interior das células. Essa despolarização do potencial de membrana celular aumenta a força motriz eletroquímica que promove a secreção de K^+ através da membrana apical celular para o fluido tubular. E mais, a captação aumentada de Na^+ pelas células ativa a Na^+,K^+-ATPase na membrana basolateral, aumentando a captação de K^+ através da membrana basolateral, e, consequentemente, elevando a $[K^+]$. Todavia, é importante notar que o aumento do fluxo, durante a diurese de água, não tem efeito significativo sobre a excreção de K^+, mais provavelmente porque, durante a diurese de água, a $[Na^+]$ do fluido tubular não aumenta como o fluxo.



● **Figura 35-8.** Mecanismo celular, onde o aumento no fluxo do fluido tubular estimula a secreção de K^+ pelas células principais no ducto coletor. Ver texto para detalhes.

Balanço Ácido-Básico

Outro fator que modula a secreção de K^+ é a $[H^+]$ do LEC. Alterações agudas (dentro de minutos ou horas) do pH do plasma influencia a secreção de K^+ pelo túbulo distal e pelo ducto coletor. A alcalose (*i. e.*, pH plasmático acima do normal) aumenta a secreção de K^+, enquanto a acidose (*i. e.*, pH plasmático abaixo do normal) a diminui. A acidose aguda reduz a secreção de K^+, via dois mecanismos: (1) inibe a Na^+,K^+-ATPase e, assim, reduz a $[K^+]$ celular e a força motriz eletroquímica para a saída de K^+ através da membrana apical, e (2) reduz a permeabilidade da membrana apical para a K^+. A alcalose tem efeitos opostos.

O efeito da acidose metabólica sobre a excreção de K^+ depende de sua duração. Quando a acidose metabó-

NO NÍVEL CELULAR

ROMK (KCNJ1) é o canal primário na membrana apical responsável pela secreção de K^+. Quatro subunidades ROMK compõem um único canal. Além disso, um canal de K^+ máximo (rbsol1), que é ativado pelas elevações da $[Ca^{++}]$ intracelular, é também expresso na membrana apical. O canal máximo K^+ medeia o aumento na secreção de K^+ dependente de fluxo, como discutido. É interessante notar que o *knokout* do gene para KCNJ1 (ROMK) causa a excreção aumentada de NaCl e K^+ pelos rins, levando ao volume do LEC reduzido e a hipocalemia. Embora este efeito seja algo perplexo, deveria ser notado que o ROMK também é expresso na membrana apical do segmento ascendente espesso da alça de Henle, onde desempenha um papel muito importante na reciclagem de K^+ através da membrana apical, um efeito que é fundamental para a operação do transportador de Na^+,K^+-$2Cl^-$ (Capítulo 33). Na ausência do ROMK, a reabsorção de NaCl pelo ramo ascendente espesso é reduzida, o que leva à perda do NaCl na urina. A redução na reabsorção de NaCl pelo segmento ascendente espesso também reduz a voltagem luminal transepitelial positiva, que é a força motriz para a reabsorção de K^+ por este segmento do néfron. Assim, a redução na reabsorção de K^+ pelo segmento ascendente espesso aumenta a excreção urinária de K^+, mesmo quando o ducto coletor cortical é incapaz de secretar a quantidade normal de K^+ devido à falta do canal ROMK. O ducto coletor cortical, entretanto, secreta K^+ mesmo em camundongos *knockout* para ROMK via fluxo de canais de K^+ dependentes de Ca^{++} e possivelmente pela operação do transportador de K^+-Cl^- expresso na membrana apical das células principais.

lica dura diversos dias, a excreção de K^+ urinário é estimulada (Fig. 35-9). Isso ocorre porque a acidose metabólica crônica diminui a reabsorção de água e de solutos (p. ex., NaCl) pelo túbulo proximal, inibindo a Na^+,K^+-ATPase. Assim, o fluxo do fluido tubular é aumentado, ao longo do túbulo distal e do ducto coletor. A inibição da reabsorção de água de NaCl pelo túbulo proximal também diminui o volume do LEC e estimula a secreção de aldosterona. Ainda mais, a acidose crônica, causada por ácidos inorgânicos, aumenta a $[K^+]$ plasmática, o que estimula a secreção de aldosterona. O aumento do fluxo do fluido tubular, a $[K^+]$ plasmática e os níveis de aldosterona compensam os efeitos da acidose sobre a $[K^+]$ na célula e na permeabilidade da membrana apical, e a secreção de K^+ aumenta. Assim, a acidose metabólica pode inibir, ou estimular, a excreção de K^+, dependendo da duração do distúrbio. A excreção de K^+ renal permanece elevada durante a acidose metabólica crônica e pode mesmo aumentar, mais tarde, dependendo da causa da acidose.

Como notado, a alcalose metabólica aguda estimula a excreção de K^+. A alcalose metabólica crônica, especialmente em associação da contração do volume do LEC, aumenta significativamente a excreção renal de K^+, devido aos níveis elevados associados de aldosterona.

Glicocorticoides

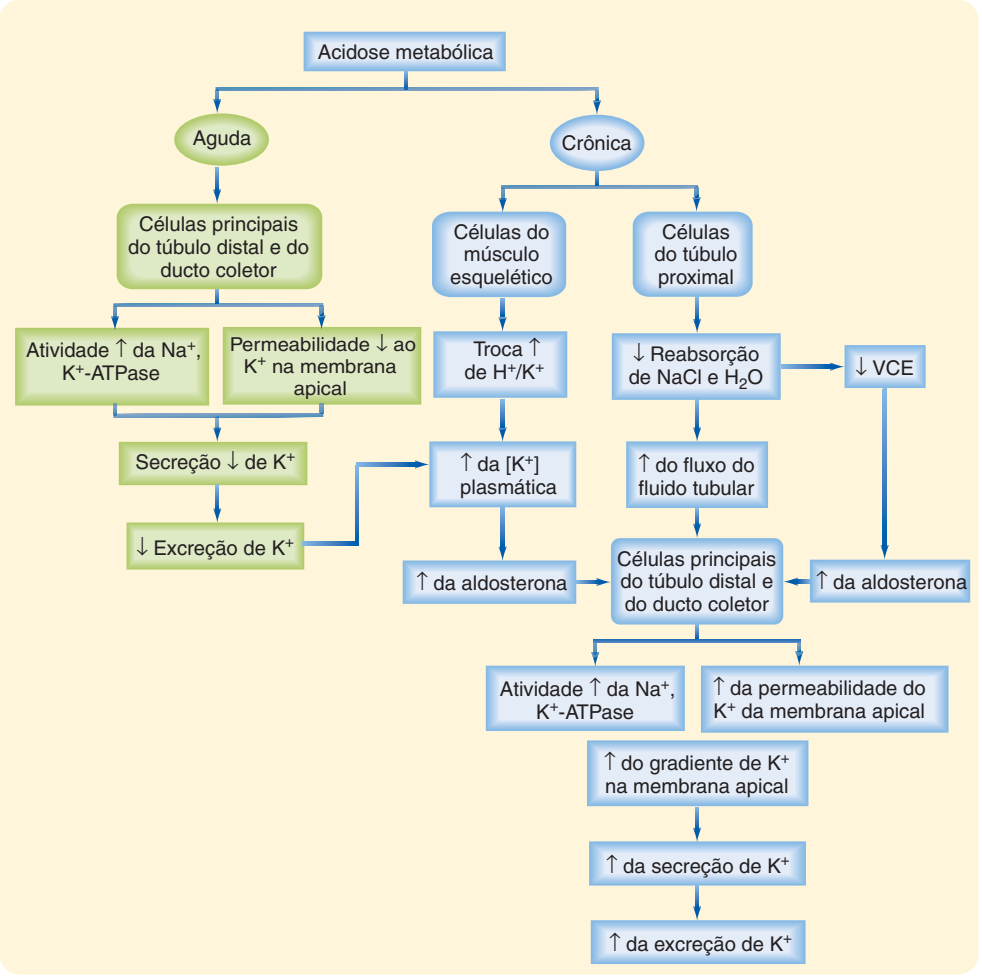
Os glicocortcoides aumentam a excreção urinária de K^+. Esse efeito é mediado, em parte, pelo aumento da filtração glomerular, o que aumenta o fluxo urinário, que é estímulo potente para a excreção de K^+ e pela estimulação da atividade da SGK1 (ver texto anterior).

Como discutido, a excreção urinária de K^+ é frequentemente determinada por alterações simultâneas dos níveis hormonais, do balanço ácido-básico, ou o fluxo do fluido tubular (Tabela 35-3). O potente efeito do fluxo aumenta ou se opõe à resposta do túbulo distal e do ducto coletor, aos hormônios e às variações do balanço ácido-básico. Essa interação pode ser benéfica, em caso de hipercalemia, na qual a alteração de fluxo aumenta a excreção de K^+ e restaura a homeostasia de K^+. Entretanto, essa interação também pode ser prejudicial, como no caso de alcalose, na qual as variações do fluxo e do estado ácido-básico alteram a homeostasia de K^+.

VISÃO GERAL DA HOMEOSTASIA DO CÁLCIO E DO FOSFATO INORGÂNICO

Ca^{++} e fosfato inorgânico (P_i)* são íons multivalentes que apresentam muitas funções vitais e complexas. O Ca^{++} é importante co-fator em muitas reações enzimáticas; ele é um segundo-mensageiro chave em diversas vias sinalizadas; ele desempenha papel importante na

*No pH fisiológico, o fosfato inorgânico existe como HPO4– e H2PO4– [pK = 6,8]. Para simplificar, nos referimos, coletivamente, a essas espécies de íons como Pi.



● **Figura 35-9.** Efeito agudo *versus* crônico da acidose metabólica sobre a excreção do K^+. Ver texto para detalhes. VCE, volume circulatório efetivo.

NO NÍVEL CELULAR

Os mecanismos celulares onde as mudanças no conteúdo de K^+ na dieta e o balanço de ácido básico regulam a secreção de K^+ pelo túbulo distal e ducto coletor foram elucidados recentemente. A ingestão de K^+ elevada aumenta a secreção de K^+ por diversos mecanismos, todos relacionados à $[K^+]$ aumentada no soro. A hipercalemia aumenta a atividade do canal ROMK na membrana plasmática apical das células principais. Além disso, a hipercalemia inibe a reabsorção de NaCl e água pelo túbulo proximal, aumentando a taxa de fluxo no túbulo distal e ducto coletor, um estímulo potente para a secreção de K^+. A hipercalemia também aumenta a [aldosterona], que aumenta a secreção de K^+ por três mecanismos. Primeiro, a aldosterona aumenta o número de canais de K^+ na membrana plasmática apical. Segundo, a estimulação de captação de K^+ através da membrana basolateral estimulada pela aldosterona aumenta o número de bombas de Na^+,K^+-ATPase, aumentando o gradiente eletroquímico e a direção da secreção de K^+ através da membrana apical. Terceiro, a aldosterona aumenta o movimento de Na^+ através da membrana apical que despolariza a voltagem da membrana plasmática apical e assim aumenta o gradiente eletroquímico promovendo a secreção de K^+.

A dieta de baixo K^+ reduz drasticamente a secreção de K^+ pelo túbulo distal e ducto coletor pelo aumento da atividade da proteína tirosinocinase, que faz com que os canais ROMK sejam endocitados pela membrana plasmática apical reduzindo a secreção de K^+.

A acidose diminui a secreção de K^+ inibindo a atividade dos canais ROMK, considerando que a alcalose estimula a secreção de K^+ aumentando a atividade do canal ROMK.

transdução neural, na coagulação sanguínea e na contração muscular; e é componente fundamental para a matriz extracelular, a cartilagem, os dentes e os ossos. P_i, como o Ca^{++}, é componente-chave do osso. O P_i é essencial para os processos metabólicos, incluindo a formação de ATP, e é componente importante dos ácidos nucleicos. A fosforilação das proteínas é um mecanismo importante da sinalização celular e P_i é um tampão importante nas células, no plasma e na urina.

No adulto normal, a excreção renal de Ca^{++} e P_i é balanceada pela absorção gastroinstestinal. Se as concentrações plasmáticas de Ca^{++} e P_i diminuem, substancialmente, a absorção gastrointestinal, a reabsorção óssea (*i. e.*, a perda de Ca^{++} e P_i pelo osso) e o aumento na reabsorção tubular renal e retorno das concentrações plasmáticas de Ca^{++} e P_i aos níveis normais. Durante o crescimento e a gravidez, a absorção intestinal excede a excreção urinária e esses íons se acumulam nos tecidos fetais, formados recentemente e no osso. Em contrapartida, a doença óssea (p. ex., osteoporose) ou declínio na massa corpórea de carne magra aumenta a perda urinária de íons multivalentes sem mudança na absorção intestinal. Essas condições produzem perda de Ca^{++} e P_i pelo corpo.

Tabela 35-3. Efeitos de Hormônios e Outros Fatores Importantes sobre a Secreção do K^+ pelo Túbulo Distal e Ducto Coletor

Condição	Direta ou Indireta	Fluxo	Excreção Unirária
Hipercalemia	Aumento	Aumento	Aumento
Aldosterona			
Aguda	Aumento	Diminuição	Sem alteração
Crônica	Aumento	Sem alteração	Aumento
Glicocorticoides	Sem alteração	Aumento	Aumento
ADH	Aumento	Diminuição	Sem alteração
Acidose			
Aguda	Diminuição	Sem alteração	Diminuição
Crônica	Diminuição	Grande aumento	Aumento
Alcalose	Aumento	Aumento	Grande aumento

Modificado de Field MJ et al. In Narins R (ed): Textbook of Nephrology: Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism, 5th Ed. New York, McGraw-Hil, 1994.

Esta breve introdução revela que os rins, em conjunto com o trato gastrointestinal e o osso, desempenham um papel importante na manutenção do Ca^{++} e do P_i plasmáticos, bem como o balanço do Ca^{++} e do Pi (ver também o Capítulo 39). De acordo com isso, esta seção do capítulo discute o processamento do Ca^{++} e do P_i pelos rins, com ênfase nos hormônios e nos fatores que regulam sua excreção urinária.

Cálcio

Processos celulares, nos quais o Ca^{++} tem participação, incluem a formação óssea, a divisão celular e o crescimento, a coagulação sanguínea, o acoplamento hormônio-resposta e o acoplamento estímulo-resposta elétrica (p. ex., contração muscular, liberação do neurotransmissor). No osso está armazenado 99% do Ca^{++}, cerca de 1% é encontrado no fluido intracelular (LIC) e 0,1% está localizado no LEC. A $[Ca^{++}]$ total, no plasma, é de 10 mg/dL (2,5 mM ou 5 mEq/L) e sua concentração é, normalmente, mantida dentro de limites muito estreitos. A baixa $[Ca^{++}]$ plasmática ionizada **(hipocalcemia)** aumenta a excitabilidade dos nervos e células musculares e pode levar à **tetania** hipocalcêmica, caracterizada pelos espasmos do músculo esquelético. A associação da hipocalcemia e tetania é devida ao fato de que a hipocalcemia faz com que o potencial limiar se desloque para valores mais negativos (*i. e.*, mais próximos da voltagem da membrana em repouso; Fig. 35-1). A $[Ca^{++}]$ plasmática elevada ionizada **(hipercalcemia)** pode diminuir a excitabilidade ou produzir arritmias cardíacas, letargia, desorientação e, mesmo, morte. Esse efeito da hipercalcemia ocorre porque a hipercalcemia faz com que o potencial limiar se desloque para valores menos negativos (*i. e.*, mais afastada da voltagem da membrana em repouso). Nas células, o Ca^{++} é sequestrado no retículo endoplasmático e nas mitocôndrias ou é ligado às proteínas. Assim, a $[Ca^{++}]$ intracelular livre é muito baixa (≈100 nM). O grande gradiente de concentração para a $[Ca^{++}]$ através das membranas celulares é mantido pela bomba Ca^{++}-ATPase (PMCa1b), em todas as células, e pela $3Na^+$-$1Ca^{++}$ antiporter (NCX1), em algumas células.

Visão Global da Homeostasia do Cálcio

A homeostasia do cálcio depende de dois fatores: (1) a quantidade total de Ca^{++} no corpo e (2) a distribuição de Ca^{++} entre o osso e o LEC. A $[Ca^{++}]$ corporal total é determinada pelas quantidades relativas de Ca^{++} absorvidas pelo trato gastrointestinal e excretadas pelos rins (Fig. 35-10). O trato gastrointestinal absorve Ca^{++} por meio de mecanismo de transporte ativo, mediado por carregador, estimulado pelo **calcitriol,** metabólito da vitamina D_3. A absorção de Ca^{++} é normalmente 200 mg/dia, mas pode aumentar até 600 mg/dia, quando os níveis de calcitriol aumentam. Em adultos, a excreção de Ca^{++} pelos rins se iguala à quantidade absorvida pelo trato gastrointestinal (200 mg/dia) e se altera em paralelo com a reabsorção de Ca^{++} pelo trato gastrointestinal. Assim, em adultos, o balanço de Ca^{++} é mantido, devido à quantidade de Ca^{++} ingerida na dieta média (1.500 mg/dia) e se iguala à quantidade perdida nas fezes (1.300 mg/dia, a quantidade que escapa pela absorção pelo trato gastrointestinal) mais a quantidade excretada na urina (200 mg/dia).

O segundo fator que controla a homeostasia do Ca^{++} é a distribuição de Ca^{++} entre o osso e o LEC. Três hormônios (hormônio paratireoideo **[PTH], calcitriol** e **calcitonina**) regulam a distribuição do Ca^{++} entre o osso e o LEC e, assim, regulam a $[Ca^{++}]$ plasmática.

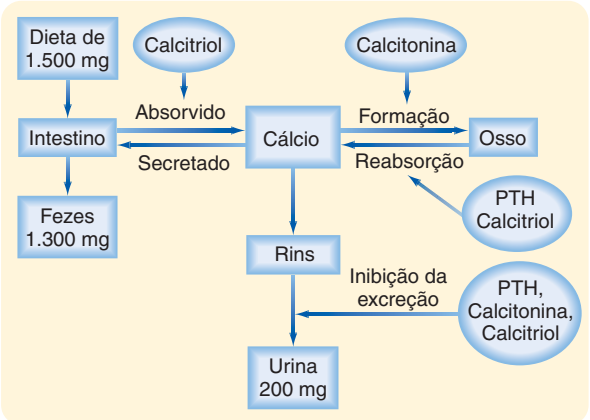
O PTH é secretado pelas glândulas paratireoideas e sua secreção é regulada pela $[Ca^{++}]$ no LEC. A membrana plasmática de células principais das glândulas paratireoideas contém o **receptor sensível ao cálcio (CaSR),** que monitora a $[Ca^{++}]$ no LEC. A diminuição na $[Ca^{++}]$ (*i. e.*, hipocalcemia) aumenta a expressão do gene do PTH e a secreção pelas células principais. Como contraste, o aumento da $[Ca^{++}]$ (*i. e.*, hipercalcemia) diminui a liberação de PTH pelas células principais.

O PTH aumenta a $[Ca^{++}]$ por (1) estimulação da reabsorção óssea, (2) aumento da reabsorção de Ca^{++} pelos rins, e (3) estimulação da produção de calcitriol que, por sua vez, aumenta a absorção de Ca^{++} pelo trato gastrointestinal e facilita a reabsorção óssea mediada pelo PTH.

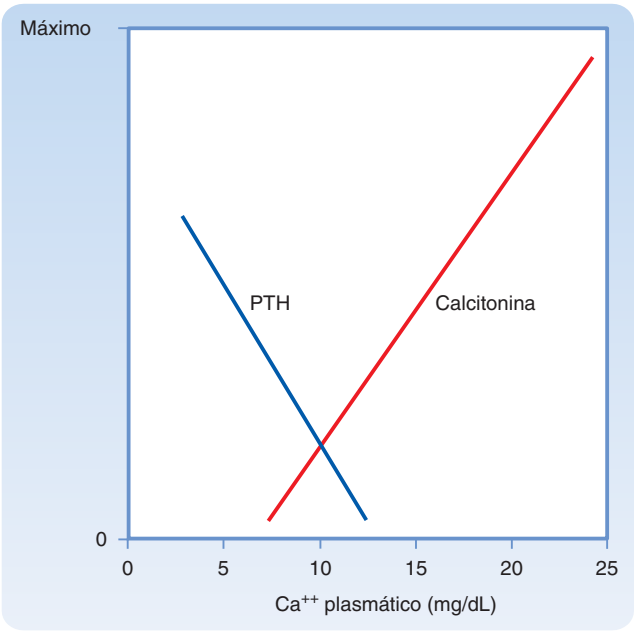
A produção de calcitriol, metabólito da vitamina D_3, produzido no túbulo proximal dos rins, é estimulada por hipocalcemia e hipofosfatemia. E mais, a hipocalcemia estimula a secreção de PTH, que também estimula a produção da vitamina D_3 pelas células do túbulo proximal. O calcitriol aumenta a $[Ca^{++}]$ no plasma, principalmente, estimulando a absorção de Ca^{++} pelo trato gastrointestinal. Ele também facilita a ação do PTH sobre o osso e aumenta a expressão do transportador-chave do Ca^{++} e proteínas de ligação nos rins.

A calcitonina é secretada pelas células tireoideas C (conhecidas também como células parafoliculares) e sua secreção é estimulada pela hipercalcemia. A calcitonina diminui a $[Ca^{++}]$ do plasma, principalmente pela estimulação da formação óssea (*i. e.*, deposição de Ca^{++} no osso). A Figura 35-11 ilustra a relação entre a $[Ca^{++}]$ plasmática e os níveis plasmáticos do PTH e de calcitonina. Embora a calcitonina desempenhe papel importante na homeostasia do cálcio nos vertebrados inferiores, ela desempenha apenas papel menor na homeostasia normal do Ca^{++}, nos humanos.

Aproximadamente, 50% do Ca^{++} no plasma é ionizado, 45% está ligado às proteínas do plasma (sobretudo albumina) e 5% forma complexos com diversos ânions, incluindo o HCO_3^-, citrato, P_i e SO_4^{2-}. O pH do plasma influencia sua distribuição. O aumento da $[H^+]$, em pacientes com acidose metabólica, causa ligação de mais H^+ às proteínas do plasma, HCO_3^-, citrato, P_i e SO_4^{2-}, deslocando Ca^{++}. Esse deslocamento aumenta a concentração plasmática do Ca^{++} ionizado. Na alcalose, a $[H^+]$ no plasma diminui. Alguns íons H^+ se dissociam das proteínas do plasma, HCO_3^-, citrato, P_i e SO_4^{2-}, na troca por Ca^{++}, causando a diminuição na concentração plasmática do Ca^{++} ionizado. Além disso, a concentração de albumina plasmática também afeta a $[Ca^{++}]$ plasmática ionizada. A hipoalbuminemia aumenta a $[Ca^{++}]$ plasmática, sendo que a hiperalbuminemia diminui a $[Ca^{++}]$ plasmática ionizada. Sob ambas as condições, a $[Ca^{++}]$ plasmática total pode não refletir a $[Ca^{++}]$ ioni-



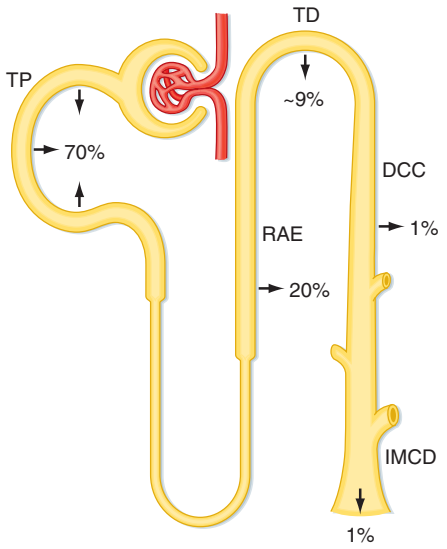
● **Figura 35-10.** Visão geral da homeostasia do Ca^{++}. Ver texto para detalhes. PTH, hormônio paratireoideo.



● **Figura 35-11.** Efeito da $[Ca^{++}]$ plasmática sobre os níveis plasmáticos de PTH e calcitonina. (Modificado de Azria M: The Calcitonins: Physiology and Pharmacology. Basel, Karger, 1989.)

NA CLÍNICA

Condições que abaixam os níveis de PTH (*i. e.*, hipoparatiroidismo após a paratiroidectomia por um adenoma) reduzem a [Ca^{++}] plasmática, que pode causar tetania hipocalcêmica (contrações musculares intermitentes). Em casos graves, a **tetania hipocalcêmica** pode causar a morte por asfixia. A hipercalcemia também pode causar arritmia cardíaca e diminuir a excitabilidade neuromuscular. Clinicamente, as causas mais comuns da hipercalcemia são o hiperparatiroidismo primário e a malignidade associada à hipercalcemia. O hiperparatiroidismo primário resulta da superprodução de PTH causado por tumor nas glândulas paratireoides. Em contrapartida, a hipercalcemia associada à malignidade, que ocorre em 10% a 20% de todos os pacientes com câncer, é causada pela secreção do **hormônio paratireoide relacionado ao peptídeo (PTHrP),** um hormônio semelhante ao PTH secretado por carcinomas em vários órgãos, aumentando os níveis de PTH e PTHrP, causando hipercalcemia e hipercalciúria.



● **Figura 35-12.** Transporte de Ca^{++} ao longo do néfron. As porcentagens se referem à quantidade reabsorvida de Ca^{++} em cada segmento. Aproximadamente 1% do Ca^{++} filtrado é excretado. DCC, ducto coletor cortical; TD, túbulo distal; IMCD, ducto coletor medular interno; TP, túbulo proximal; RAE, ramo ascendente espesso.

zada total, que é medida fisiologicamente relevante da homeostasia do Ca^{++}. O Ca^{++}, disponível para a filtração glomerular, consiste na fração ionizada e a quantidade complexada com ânions. Assim, cerca de 55% do Ca^{++} no plasma está disponível para a filtração glomerular.

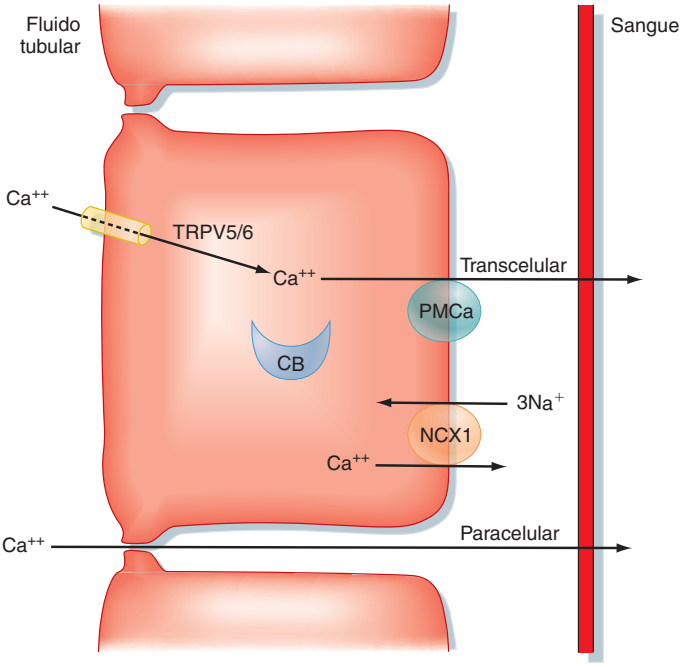
Transporte de Cálcio ao longo do Néfron

Em geral, 99% do Ca^{++} filtrado (*i. e.*, ionizado e complexado) é reabsorvido pelo néfron. O túbulo proximal reabsorve quase 70% do Ca^{++} filtrado. Outros 20% são reabsorvidos na alça de Henle (principalmente, na porção cortical do ramo ascendente espesso), cerca de 9% são reabsorvidos pelo túbulo distal e menos que 1% é reabsorvido pelo ducto coletor. Aproximadamente 1% (200 mg/dia) é excretado na urina. Essa fração é igual à quantidade absorvida, a cada dia, no trato gastrointestinal. A Figura 35-12 resume o processamento do Ca^{++} por diferentes porções do néfron.

Ocorre a reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo proximal por duas vias: transcelular e paracelular (Fig. 35-13). A reabsorção de Ca^{++} pela via transcelular contribui com 20% da reabsorção proximal. A reabsorção do Ca^{++} através da célula é um processo ativo que ocorre em duas etapas. Primeira, o Ca^{++} se difunde ao longo de seu gradiente eletroquímico, através da membrana apical, via canais de Ca^{++}, para a célula. Segunda, na membrana basolateral, o Ca^{++} é expulso da célula contra seu gradiente eletroquímico, via a Ca^{++}-ATPase. Como contrapartida, 80% do Ca^{++} é reabsorvido entre células através das junções fechadas (*i. e.*, via paracelular). Essa reabsorção passiva paracelular do Ca^{++} ocorre via tração pelo solvente, ao longo de toda a extensão do túbulo proximal e é também direcionado pela voltagem do lúmen positiva, na segunda metade do túbulo proximal (*i. e.*, difusão). Assim, aproximadamente 80% da reabsorção de Ca^{++} é paracelular, e cerca de 20% é transcelular no túbulo proximal.

A reabsorção de Ca^{++} pela alça de Henle é restrita à porção cortical do ramo ascendente espesso. O Ca^{++} é reabsorvido pelas vias celulares e paracelulares, via mecanismos similares nos descritos para o túbulo proximal, mas com uma diferença (Fig. 35-13): o Ca^{++} não é reabsorvido por tração pelo solvente nesse segmento. (O segmento ascendente espesso é impermeável à água.) No ramo ascendente espesso, a reabsorção de Ca^{++} e de Na^{+} ocorre em paralelo. Esses processos são paralelos, devido ao componente significativo da reabsorção do Ca^{++}, que ocorre via mecanismo paracelular passivo, secundário à reabsorção de Na^{+} e via geração de voltagem transepitelial positiva no lúmen. Os diuréticos de alça inibem a reabsorção de Na^{+}, pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle, e reduzem a amplitude da voltagem transepitelial luminal positiva (Capítulo 33). Essa ação, por sua vez, inibe a reabsorção de Ca^{++} através da via paracelular. Assim, os diuréticos de alça são usados para aumentar a excreção renal de Ca^{++} em pacientes com hipercalcemia. Portanto, a reabsorção de Na^{+} também varia em paralelo com a reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo proximal e pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle.

No túbulo distal, onde a voltagem no lúmen tubular é eletricamente negativa em relação ao sangue, a reabsorção de Ca^{++} é inteiramente ativa devida ao Ca^{++} que é reabsorvido contra seu gradiente eletroquímico (Fig. 35-13). A reabsorção de Ca^{++}, pelo túbulo distal, é exclusivamente transcelular. O cálcio entra na célula através da membrana apical, via canais iônicos da membrana epitelial permeáveis ao Ca^{++} (TRPV5/TRPV6). Na célula, o Ca^{++} se liga à calbindina. O complexo Ca^{++}-calbindina transporta o Ca^{++} pela célula e o libera na membrana basolateral, onde ele é expulso da célula pela Ca^{++}-ATPase (PMCA1b) ou pelo antiporter $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$ (NCX1). A excreção urinária de Na^{+} e Ca^{++} em geral varia em paralelo. Entretanto, a excreção desses íons não varia sempre em paralelo, porque a reabsorção de Ca^{++} e Na^{+} pelo túbulo distal é independente e regada diferencial-



● **Figura 35-13.** Mecanismos celulares para a reabsorção de Ca^{++} pelas vias transcelular e celular. Note que todos os mecanismos de transporte não são expressos em cada segmento do néfron. Nas células do túbulo distal, o Ca^{++} entra na célula através da membrana apical, via canais iônicos permeáveis ao Ca^{++} (TRPV5 e TRPV6). Nas células do túbulo distal, o Ca^{++} se liga à calbindina (calbindina-D_{28K} e calbindina-D_{9k}, CB) e o complexo Ca^{++}-calbindina se difunde pela célula e transporta o Ca^{++} pela membrana basolateral. O Ca^{++} é transportado através da membrana basolateral pelo antiporter de $3Na^{+}$-$1Ca^{++}$ (NCX1) e pela Ca^{++}-ATPase (PMCa1b). No túbulo proximal, a reabsorção de Ca^{++} envolve a captação de Ca^{++} através da borda em escova da membrana via canais iônicos permeáveis ao Ca^{++} e sai através da membrana basolateral, via Ca^{++}-ATPase. Grande parte da reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo proximal ocorre via paracelular. Esse componente da reabsorção de Ca^{++} do túbulo proximal é impulsionado pela fração pelo solvente. A reabsorção de Ca^{++} pela via paracelular no segmento ascendente espesso da alça de Henle é direcionada pelo gradiente eletroquímico transepitelial para o Ca^{++}. Duas proteínas, a claudina-16 e a paracelina (PCLN-1), que contribuem para as junções fechadas regulam a difusão paracelular do Ca^{++} (ver o Quadro Molecular, sobre claudinas e paracelina). A reabsorção de Ca^{++} no túbulo distal ocorre, exclusivamente, pela via transcelular.

NO NÍVEL CELULAR

Mutações em duas proteínas de junção celular, **claudina-16** e **paracelina 1** (PCLN-1), alteram o movimento difuso do Ca^{++} através das junções celulares no segmento ascendente espesso (RAE) da alça de Henle. A hipercalcemia hipomagnésica familiar é causada por mutações na claudina-16, uma proteína que é um componente da junção celular no RAE. Esta desordem é caracterizada pelo aumento na excreção de Ca^{++} e magnésio (Mg^{++}) devido a uma queda na reabsorção passiva destes íons através da via paracelular no RAE. A mutação no gene claudina-16 reduz a permeabilidade da via paracelular ao Ca^{++} e Mg^{++}, reduzindo a reabsorção paracelular passiva dos dois íons. As mutações no PCLN-1 estão presentes em pacientes com hipomagnesemia-síndrome da hipercalciúria. Nestes pacientes, a excreção de Ca^{++} é diminuída devido à mutação no PCLN-1 e também diminui a reabsorção paracelular do Ca^{++} no ramo ascendente espesso.

mente. Por exemplo, **os diuréticos tiazidícos** inibem a reabsorção de Na^{+} pelo túbulo distal e estimula a reabsorção de Ca^{++} por esse segmento. Assim, os efeitos dos diuréticos tiazídicos aumentam a excreção urinária de Na^{+} e reduz a excreção de urinária Ca^{++}.

Regulação da Excreção do Cálcio Urinário

Diversos hormônios e fatores influenciam a excreção urinária de Ca^{++} (Tabela 35-4). Desses, o PTH exerce o controle mais potente sobre a excreção renal de Ca^{++} e é responsável por manter a homeostasia do Ca^{++}. Esse hormônio estimula a reabsorção de Ca^{++} pelos rins (*i.e.*, reduz a excreção de Ca^{++}). Embora o PTH iniba a reabsorção de NaCl e fluido e, portanto, reabsorve o Ca^{++} pelo túbulo proximal, o PTH estimula a reabsorção de Ca^{++} pelo segmento espesso ascendente da alça de Henle e túbulo distal. Nos humanos, esse efeito é mais intenso no túbulo distal. Variações na $[Ca^{++}]$ no LEC também regulam a excreção urinária de Ca^{++}, com a hipercalcemia aumentando a excreção e a hipocalcemia diminuindo-a. A hipercalcemia aumenta a excreção urinária de Ca^{++} por (1) redução da reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo proximal (reabsorção paracelular reduzida devido à $[Ca^{++}]$ aumentada no fluido intersticial), (2) inibição da reabsorção de Ca^{++} pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle, efeito mediado pelo CaSR, localizado na membrana basolateral dessas células (a atividade do simporter de $1Na^{+}$-$1K^{+}$-$2Cl^{-}$ é diminuída, reduzindo a amplitude da voltagem transepitelial do lúmen positiva); e (3) supressão da reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo distal pela redução dos níveis de PTH. Como resultado, a excreção urinária do Ca^{++} aumenta. O efeito oposto ocorre com hipocalcemia.

A calcitonina estimula a reabsorção de Ca^{++} pelo segmento ascendente espesso e túbulo distal, mas é menos eficaz que o PTH e não é conhecido o quanto esse efeito é importante em humanos. O calcitriol aumenta direta ou indiretamente a reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo distal, mas também é menos eficaz que o PTH.

Diversos fatores comprometem a excreção de Ca^{++}. Aumento da $[P_i]$ no plasma (p. ex., causado por aumento da ingestão de P_i na dieta) eleva o PTH e, portanto, diminui a excreção de Ca^{++}. A diminuição da $[P_i]$ plasmática (p. ex., causada por diminuição de P_i na dieta) tem o efeito oposto. Variações do volume do LEC alteram a excreção de Ca^{++}, principalmente pela reabsorção que afeta o NaCl e o fluido no túbulo proximal. A contração do volume aumenta o NaCl e a reabsorção de água pelo túbulo proximal, assim incrementa a reabsorção de Ca^{++}. Assim, a excreção urinária de Ca^{++}

Tabela 35-4. Resumo dos Hormônios e Fatores que Afetam a Reabsorção de Ca^{++}

Fator/Hormônio	Localização do Néfron		
	Túbulo Proximal	*Ramo Ascendente Espesso*	*Túbulo Distal*
Expansão do volume	Diminuição	Sem alteração	Diminuição
Hipercalemia	Diminuição	Diminuição (CaSR, ↓PTH)	Diminuição (CaSR, ↑PTH)
Hipocalemia	Aumento	Aumento (CaSR, PTH)	Aumento (CaSR, ↓PTH)
Carga de fosfato			Aumento (↑PTH)
Depleção de fosfato			Diminuição (↓PTH)
Acidose			Diminuição
Alcalose			Aumento
PTH	Diminuição	Aumento	Aumento
Vitamina D			Aumento
Calcitocina		Aumento	Aumento

CaSR, receptor sensível a cálcio; PTH, hormônio paratireoideo.
Modificado de Yu A. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2004.

NA CLÍNICA

Mutações no código genético para os **CaSR** causa desordens na homeostase de Ca^{++}. A **hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH)** é uma doença autossômica dominante causada por uma mutação inativadora do CaSR. A hipercalcemia é causada pelo desarranjo na secreção de PTH regulada pelo Ca^{++} (*i. e.*, os níveis de PTH estão elevados em qualquer nível da secreção da $[Ca^{++}]$). A hipocalciúria é causada pela reabsorção aumentada no Ca^{++} no segmento ascendente espesso e túbulo distal como resultado dos níveis elevados de PTH e a regulação do transporte de Ca^{++} no CaSR defeituoso nos rins. A **hipocalcemia autossômica dominante** é causada pela mutação ativada nos CaSR. A ativação dos CaSRs causa um desarranjo na secreção de PTH regulada pelo Ca^{++} (*i. e.*, os níveis de PTH estão diminuídos em qualquer nível da $[Ca^{++}]$ plasmática). A hipercalciúria resulta e é causada pelos níveis de PTH diminuídos e o transporte de Ca^{++} regulado pelos CaSR defeituosos nos rins.

diminui. A expansão do volume tem o efeito oposto. A acidose aumenta a excreção de Ca^{++}, enquanto a alcalose a diminui. A regulação da reabsorção de Ca^{++} pelo pH ocorre no túbulo distal. A alcalose estimula o canal de Ca^{++} na membrana apical (TRPV5) aumentando a reabsorção de Ca^{++}. Como contrapartida, a acidose inibe o mesmo canal reduzindo a reabsorção de Ca^{++}.

Receptor Sensível ao Cálcio

O CaSR é um receptor expresso na membrana plasmática das células envolvidas na regulação da homeostasia de Ca^{++}. Ele detecta pequenas variações na $[Ca^{++}]$ extracelular. O Ca^{++} se liga aos CaSRs nas células secretoras do PTH da glândula paratireoide, as células parafoliculares secretoras da calcitonina, na glândula tireoide, e as células produtoras do calcitriol, no túbulo proximal. A ativação do receptor pelo aumento da $[Ca^{++}]$ plasmática resulta na inibição da secreção de PTH e na produção de calcitriol e a estimulação da secreção da calcitonina. Além do mais, a redução da secreção do PTH também contribui para a produção menor do calcitriol, porque o PTH é um estímulo potente da síntese do calcitriol. Como contrapartida, queda da $[Ca^{++}]$ plasmática tem efeito oposto sobre o PTH, o calcitriol e a secreção de calcitonina. Esses três hormônios atuam sobre os rins, intestino e osso, para regular a $[Ca^{++}]$, por mecanismos descritos adiante.

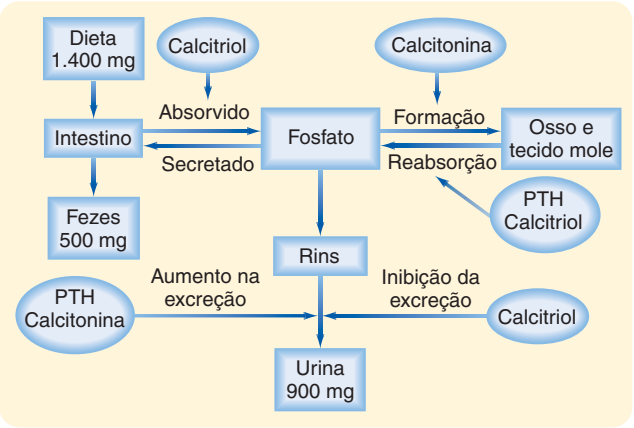
O CaSR também mantém a homeostasia de Ca^{++} pela excreção de Ca^{++} regulada diretamente pelos rins. Os CaSRs no ramo ascendente espesso e no túbulo distal respondem diretamente às variações da $[Ca^{++}]$ plasmática e regulam a absorção de Ca^{++} por esses segmentos do néfron. O aumento da $[Ca^{++}]$ plasmática ativa os CaSRs no ramo ascendente espesso e no túbulo distal e inibe a absorção de Ca^{++} por esses segmentos do néfron, estimulando a excreção urinária de Ca^{++}. Como contrapartida, queda da $[Ca^{++}]$ plasmática leva a aumento da absorção de Ca^{++} pelo ramo ascendente espesso e túbulo distal e diminuição correspondente da excreção urinária de Ca^{++}. Assim, o efeito direto da $[Ca^{++}]$ plasmática sobre os CaSRs, no ramo ascendente espesso e túbulo distal, atua em conjunto com as variações do PTH, para regular a excreção urinária de Ca^{++} e, assim, manter a homeostasia de Ca^{++}.

Fosfato

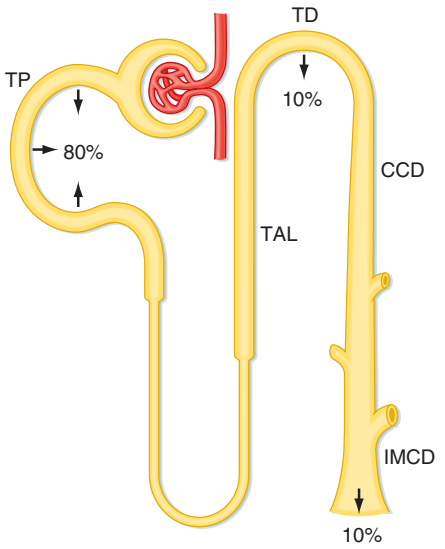
P_i é componente importante de muitas moléculas orgânicas, incluindo o DNA, RNA, ATP e intermediários das vias metabólicas. É também o maior constituinte do osso. Sua concentração no plasma é determinante importante da formação e da reabsorção óssea. Ainda mais, o P_i urinário é importante tampão (ácido titulável), para manter o balanço ácido-básico (Capítulo 36). No osso, encontra-se 86% do P_i, aproximadamente 14% no LIC e 0,03% no LEC. A $[P_i]$ plasmática é de 4 mg/dL. Cerca de 10% do P_i no plasma está ligado à proteína e, portanto, não está disponível para filtração pelo glomérulo (Tabela 35-4). Assim, a $[P_i]$ no ultrafiltrado é 10% menor que no plasma.

Visão Global da Homeostasia do Fosfato

Um esquema geral da homeostasia do P_i é mostrado na Figura 35-14. A manutenção da homeostasia do P_i depende de dois fatores: (1) a quantidade de P_i no corpo e (2) a distribuição de P_i entre os compartimentos do



● **Figura 35-14.** Visão geral da homeostasia do P_i. Ver texto para detalhes.



● **Figura 35-15.** Transporte do P_i ao longo do néfron. P_i é reabsorvido principalmente pelo túbulo proximal. Porcentagens se referem à quantidade do P_i filtrado que é reabsorvida em cada segmento do néfron. Aproximadamente, 10% do P_i filtrado é excretado. CCD, ducto coletor cortical; TD, túbulo distal; IMCD, ducto coletor medular interno; TP, túbulo proximal; TAL, ramo ascendente espesso.

LIC e do LEC. A $[P_i]$ corporal total é determinada pela quantidade relativa de P_i absorvida pelo trato gastrointestinal, *versus* a quantidade excretada pelos rins. A absorção de P_i pelo trato gastrointestinal ocorre via mecanismos ativo e passivo; a absorção de P_i aumenta quando a P_i na dieta aumenta, e é estimulado pelo calcitriol. Apesar das variações na ingestão de P_i, entre 800 a 1.500 mg/dia, os rins mantêm o balanço de P_i corporal total constante pela excreção de quantidade de P_i na urina igual à quantidade absorvida pelo trato gastrointestinal. Assim, a excreção renal de P_i é o mecanismo primário pelo qual o corpo regula o balanço de P_i e, assim, a homeostasia de P_i.

O segundo fator que mantém a homeostasia do P_i é a distribuição de P_i entre osso e os compartimentos do LIC e LEC. O PTH, o calcitriol e a calcitonina regulam a distribuição do P_i entre osso e o LEC. Assim como na homeostasia do Ca^{++}, a calcitonina é o menos importante dos hormônios envolvidos na homeostasia do P_i em humanos. A liberação do P_i do osso é estimulada pelos mesmos hormônios (*i. e.*, PTH e calcitriol) que liberam Ca^{++} desse local. Assim, a liberação de P_i é sempre acompanhada pela liberação de Ca^{++}. Como contrapartida, a calcitonina aumenta a formação óssea e, assim, diminui a $[P_i]$ plasmática.

Os rins também dão uma contribuição importante para regulação da $[P_i]$ plasmática. Pequeno aumento da $[P_i]$ plasmática eleva a quantidade de P_i filtrada pelo glomérulo. Como os rins normalmente reabsorvem P_i na intensidade máxima, qualquer aumento da quantidade filtrada leva a aumento da excreção urinária de P_i. De fato, o aumento da quantidade filtrada de P_i aumenta a excreção de P_i urinária a valor maior que a intensidade de absorção de P_i, pelo trato gastrointestinal. Esse processo resulta em perda de P_i pelo corpo e $[P_i]$ plasmática diminuída. Desse modo, os rins regulam a $[P_i]$ plasmática. A intensidade reabsortiva máxima para P_i varia e é regulada pela ingestão de P_i na dieta. Dieta com alto P_i diminui a intensidade reabsortiva máxima de P_i pelos rins, e dieta baixa em P_i a aumenta. Esse efeito é independente das variações dos níveis de PTH.

Transporte do Fosfato ao longo do Néfron

A Figura 35-15 resume o transporte de P_i pelos vários segmentos do néfron. O túbulo proximal reabsorve 80% do P_i filtrado pelo glomérulo e o túbulo distal reabsorve 10%. Como contrapartida, a alça de Henle e o ducto coletor reabsorvem quantidades mínimas de P_i. Portanto, cerca de 10% da carga de P_i filtrada é excretada.

A reabsorção de P_i pelo túbulo proximal ocorre sobretudo, se não exclusivamente, pela via transcelular. A captação de P_i através da membrana apical ocorre via mecanismos de transporte de Na^+-P_i (NPT). Três transportadores foram identificados: um transporta $2Na^+$ com cada P_i (NPT1), enquanto que os outros dois transportam $3Na^+$ com cada P_i (NPT2 e NPT3). O NPT2 é o transportador mais importante, envolvido na reabsorção do P_i pelo túbulo proximal (Fig. 35-16). O P_i sai através da membrana basolateral pelo antiporter dos ânions inorgânicos de P_i. O mecanismo celular de reabsorção do P_i pelo túbulo distal ainda não foi caracterizado.

Regulação da Excreção de Fosfato Urinário

Diversos hormônios e fatores regulam a excreção urinário de P_i (Tabela 35-5). O PTH, o hormônio mais importante que controla a excreção de P_i, inibe a reabsorção de P_i pelo túbulo proximal e, assim, aumenta a excreção de P_i. O PTH reduz a reabsorção de P_i pela estimulação da remoção endocítica do NPT2, pela membrana da borda em escova, no túbulo proximal. A ingestão de P_i na dieta também regula a excreção de P_i por mecanismos não relacionados aos níveis do PTH. A carga de P_i aumenta a excreção, enquanto a depleção de P_i o diminui. Aumentos na ingestão de P_i na dieta modulam o transporte de P_i, alterando a intensidade e o número de transportadores.

O volume do LEC também afeta a excreção de P_i. A expansão de volume aumenta a excreção e a contração de volume o diminui. O efeito do volume do LEC sobre a excreção de P_i é indireta e pode envolver variações

NA CLÍNICA

Em pacientes com **insuficiência renal crônica,** os rins não conseguem excretar o P_i. Devido a uma absorção de P_i continuada pelo trato gastrointestinal, o P_i se acumula no corpo e a $[P_i]$ plasmática aumenta. O excesso de P_i se liga ao Ca^{++} e reduz a $[Ca^{++}]$ plasmática. O acúmulo de P_i também diminui a produção do calcitriol. Esta resposta reduz a absorção de Ca^{++} pelo intestino, um efeito que mais tarde reduz a $[Ca^{++}]$ plasmática. Esta redução na $[Ca^{++}]$ plasmática aumenta a secreção de PTH e a liberação de Ca^{++} do osso. Estas ações resultam na **osteíte fibrosa cística** (*i. e.*, a reabsorção óssea aumentada com substituição pelo tecido fibroso, que torna o osso mais suscetível à fratura). O hiperparatiroidismo crônico (*i. e.*, os níveis de PTH elevados devido à queda da $[Ca^{++}]$ plasmática) durante a insuficiência renal crônica pode levar às calcificações metastáticas nas quais Ca^{++} e P_i se precipitam em artérias, tecidos moles e vísceras. A deposição de Ca^{++} e P_i no coração e tecido pulmonar pode causar a insuficiência miocárdica e pulmonar, respectivamente. A prevenção e tratamento do hipertiroidismo e a retenção de P_i incluem uma dieta de baixo P_i ou administração de um ligante de fosfato (*i. e.*, um agente que forma sais de P_i insolúveis e assim tornam o P_i indisponível para absorção pelo trato gastrointestinal). A suplementação de Ca^{++} e calcitriol também é prescrita.

dos níveis de outros hormônios além do PTH. O balanço ácido-básico também influencia a excreção do P_i; a acidose aumenta a excreção do P_i, enquanto a alcalose o diminui. Os glicocorticoides aumentam a excreção do P_i e o transporte de P_i pelo túbulo distal e ducto coletor, inibindo a reabsorção de P_i no túbulo proximal. Essa inibição capacita o túbulo distal e o ducto coletor a secretar mais H^+ gerando mais HCO_3^-, porque o P_i é um importante tampão urinário (Capítulo 36). Por fim, o hormônio de crescimento diminui a excreção de P_i. Diversos fatores fosfatúricos, também chamados de fosfatoninas, incluindo **o fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23)** e a **proteína 4 (FRP-4),** são hormônios produzidos pelos tumores em pacientes com osteomalácia que inibe a reabsorção renal de P_i. Aumento no P_i da dieta aumenta os níveis plasmáticos de FGF-23, que pela redução da expressão de NPT2 na membrana apical do túbulo proximal aumenta a excreção de P_i urinário e, também, diminui os níveis do calcitriol. Aumentos

Tabela 35-5. Resumo dos Hormônios e Fatores que Afetam a Reabsorção de Pi pelo Túbulo Proximal

Fator/Hormônio	Taxa de Ocorrência	Reabsorção do Túbulo Proximal
Expansão do volume		Diminuição
Hipercalcemia	Aguda	Aumento
Hipocalcemia	Crônica	Diminuição
Carga de fosfato		Diminuição
Depleção de fosfato		Aumento
Acidose metabólica	Crônica	Diminuição
Alcalose metabólica	Crônica	Aumento
PTH		Diminuição
Vitamina D	Aguda	Aumento
Vitamina D	Crônica	Diminuição
Hormônio do crescimento		Aumento
FGF-23/FGF-24		Diminuição
Glicocorticoides		Diminuição

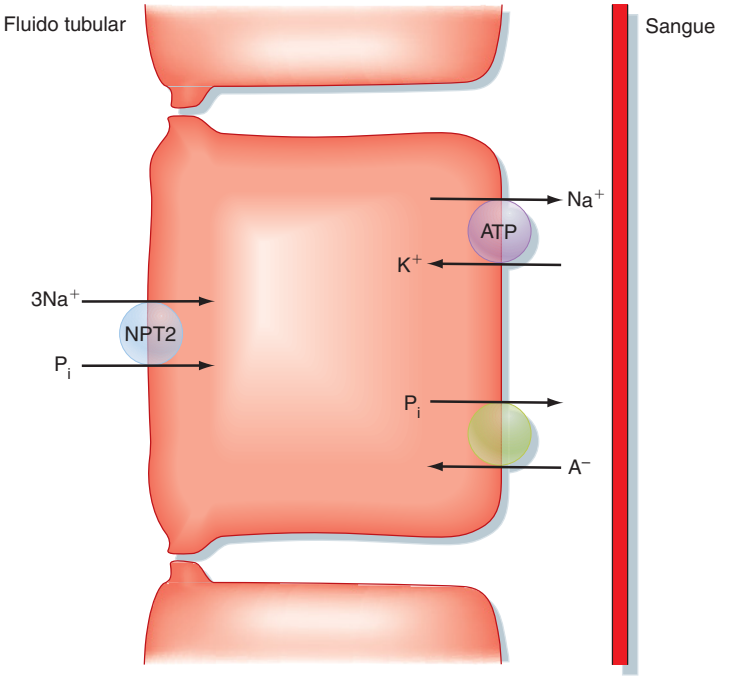


Figura 35-16. Mecanismos celulares de reabsorção de P_i pelo túbulo proximal. A via de transporte apical opera, principalmente, como o simporter $3Na^+$-$1P_i$ (NPT2). P_i deixa a célula através da membrana basolateral pelo antiporter P_i-ânion. A^- indica o ânion.

NA CLÍNICA

Na ausência de glicocorticoides (p. ex., na **doença de Addison**), a excreção de P_i é diminuída, assim como a habilidade dos rins de excretar ácido titulável e gerar novo HCO_3^- (Capítulo 36). O hormônio de crescimento também tem um efeito importante na homeostase do P_i. O hormônio de crescimento aumenta a reabsorção de P_i pelo túbulo proximal. Como resultado, as crianças em crescimento têm uma $[P_i]$ plasmática mais alta que os adultos e esta $[P_i]$ elevada é importante para a formação do osso.

prolongados da [Pi] plasmática são associados à calcificação de tecidos e à vida reduzida.

CONCEITOS-CHAVE

1. A homeostasia do K^+ é mantida pelos rins, que ajustam a excreção de K^+, que se equilibra com a ingestão de K^+, na dieta, e pelos hormônios insulina, epinefrina e aldosterona, que regulam a distribuição de K^+ entre os compartimentos do LIC e LEC. Outros efeitos, tais como a lise de células, exercício e mudanças no balanço ácido-básico e a osmolalidade plasmática, perturbam a homeostasia do K^+ e a $[K^+]$ plasmática.
2. A excreção de K^+ pelos rins é determinada pela intensidade e pela direção do transporte de K^+, pelo túbulo distal e ducto coletor. A secreção de K^+ por esses segmentos tubulares é regulada pelas $[K^+]$ plasmática, aldosterona e pelo ADH. Como contrapartida, variações no fluxo do fluido tubular e distúrbios ácido-básicos perturbam a excreção de K^+ pelos rins. Em estados de depleção de K^+, a secreção de K^+ é inibida e o túbulo distal e ducto coletor reabsorvem o K^+.
3. Os rins, em conjunto com o trato gastrointestinal e o osso, desempenham papel vital na regulação da $[Ca^{++}]$ e da $[P_i]$ plasmáticas. A $[Ca^{++}]$ plasmática é regulada pelos PTH e calcitriol. A excreção de Ca^{++} pelos rins é determinada por: (1) absorção intestinal de Ca^{++}, (2) balanço entre a formação e reabsorção ósseas e (3) reabsorção de Ca^{++} pelo túbulo distal e segmento ascendente espesso da alça de Henle. A reabsorção de Ca^{++} pelo segmento ascendente espesso e túbulo distal é regulada pelos PTH e calcitriol, ambos estimulam a reabsorção de Ca^{++}.
4. A [Pi] plasmática é regulada pela capacidade reabsortiva máxima de P_i pelos rins. Queda da $[P_i]$ estimula a produção de calcitriol, que libera P_i do osso no LEC e aumenta a absorção de P_i pelo intestino.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Papel dos Rins na Regulação do Balanço Ácido-Básico

A concentração de H^+ nos fluidos corporais é baixa em comparação com a concentração de outros íons. Por exemplo, o Na^+ está presente em uma concentração 3 milhões de vezes maior que a do H^+ ($[Na^+]$ = 140 mEq/L; $[H^+]$ = 40 nEq/L). Devido à baixa $[H^+]$ nos fluidos corporais, ela é comumente expressa como o logaritmo negativo ou pH.

Quase todos os processos celulares, teciduais e orgânicos são sensíveis ao pH. De fato, a vida não pode existir fora da faixa de pH, dos fluidos corporais, de 6,8 a 7,8 (160 a 16 nEq/L de H^+). Normalmente, o pH do fluido extracelular (LEC) é mantido entre 7,35 e 7,45. Como descrito no Capítulo 2, o pH do fluido intracelular (LIC) é um pouco mais baixo (7,1 a 7,2), mas também bastante regulado.

A cada dia, ácidos e álcalis são ingeridos na dieta. Ainda mais, o metabolismo celular produz várias substâncias que têm impacto sobre o pH dos fluidos corporais. Sem os mecanismos apropriados para lidar com essa carga diária de ácidos e bases e, assim, manter o balanço ácido-básico, muitos processos necessários para a vida não poderiam ocorrer. Este capítulo revisa a manutenção do balanço ácido-básico de todo o corpo. Embora a ênfase seja sobre o papel dos rins nesse processo, o papel dos pulmões e do fígado também é considerado. Além do mais, o impacto da dieta e do metabolismo celular sobre o balanço ácido-básico é apresentado. Por fim, os distúrbios do balanço ácido-básico são apresentados, principalmente, para ilustrar os processos fisiológicos envolvidos. Em todo este capítulo, **ácido** é definido como qualquer substância que adicione H^+ aos fluidos corporais, enquanto **álcali** é definido como uma substância que remove H^+ dos fluidos corporais.

O SISTEMA TAMPÃO HCO_3^-

O bicarbonato (HCO_3^-) é um tampão importante no LEC. Com $[HCO_3^-]$ plasmática normal de 23 a 25 mEq/L e volume de 14 L (para indivíduo de 70 kg), o LEC pode potencialmente tamponar 350 mEq de H^+. O sistema tampão HCO_3^- difere de outros sistemas tampões do corpo (p. ex., fosfato) por ser regulado pelos pulmões e rins. Isso é mais bem apreciado, ao se considerar a seguinte reação:

● Equação 36-1

$$CO_2 + H_2O \underset{\text{Lento}}{\leftrightarrow} H_2CO_3 \underset{\text{Rápido}}{\leftrightarrow} H^+ + HCO_3^-$$

Como indicado, a primeira reação (hidratação/desidratação do CO_2) é a etapa limitante de todo o processo. Esta reação normalmente lenta é muito acelerada em presença de anidrase carbônica*. A segunda reação, a ionização de H_2CO_3 para H^+ e HCO_3^- é quase instantânea.

A equação de Henderson-Hasselbalch (36-2) é usada para quantificar como as variações do CO_2 e do HCO_3^- afetam o pH.

● Equação 36-2

$$pH = pK' + \log \frac{[HCO_3^-]}{\alpha P_{CO_2}}$$

ou

● Equação 36-3

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0{,}03 P_{CO_2}}$$

Nessas equações, a quantidade de CO_2 é expressa pela pressão parcial de CO_2 (P_{CO_2}) e sua solubilidade (α) na solução. Para o plasma a 37°C, α tem valor de 0,03. Também, o pK' é o logaritmo negativo da constante global da dissociação para a reação na Equação 36-1 e tem valor de 6,1 para o plasma a 37°C. De maneira alternativa, a relação entre HCO_3^-, CO_2 e $[H^+]$ pode ser expressa com se segue:

● Equação 36-4

$$[H^+] = 24 \times \frac{P_{CO_2}}{HCO_3^-}$$

A inspeção das Equações 36-3 e 36-4 mostra que o pH e a $[H^+]$ variam quando a $[HCO_3^-]$ ou a P_{CO_2} é alterada. Distúrbios no balanço ácido-básico que resultam na da variação da $[HCO_3^-]$ são chamados distúrbios metabólicos ácido-básico, enquanto os que resultam da variação da P_{CO_2} são chamados distúrbios respiratórios ácido-básico. Esses distúrbios são considerados em mais detalhe na seção subsequente. Os rins são principalmente responsáveis pela regulação da $[HCO_3^-]$ no LEC, enquanto os pulmões controlam a P_{CO_2}.

VISÃO GERAL DO BALANÇO ÁCIDO-BÁSICO

A dieta dos humanos contém muitos constituintes que podem ser ácido ou álcali. Ainda mais, o metabolismo celular produz ácido e álcali. Por fim, o álcali é normalmente perdido a cada dia nas fezes. Como descrito adiante, o efeito final desses processos é a adição de

*A anidrase carbônica (AC) catalisa, de fato, a reação: $H_2O \rightarrow H+ + OH^- + CO_2 \rightarrow HCO_3^- + H+ \rightarrow H_2CO_3$.

ácido aos fluidos corporais. Para manter o balanço ácido-básico, o ácido deve ser excretado em intensidade equivalente à sua adição. Se a adição de ácido excede a excreção, resulta em **acidose.** De modo inverso, se a excreção de ácido excede a adição, resulta em **alcalose.**

Os maiores constituintes da dieta são os carboidratos e as gorduras. Quando a perfusão do tecido é adequada, O_2 está disponível para os tecidos, e a insulina está presente em níveis normais, os carboidratos e gorduras são metabolizados em CO_2 e H_2O. Todo dia, 15 a 20 mol de CO_2 são gerados por esse processo. Em geral, essa grande quantidade de CO_2 é efetivamente eliminada do corpo pelos pulmões. Portanto, esse CO_2, derivado do metabolismo, não causa impacto sobre o balanço ácido-básico. O CO_2 é, em geral, chamado **ácido volátil** por ter o potencial de gerar H^+ após sua hidratação com H_2O (Equação 36-1). O ácido não derivado diretamente da hidratação do CO_2 é chamado **ácido não volátil** (p. ex., ácido lático).

O metabolismo celular de outros constituintes da dieta também tem impacto sobre o balanço ácido-básico. Por exemplo, a cisteína e a metionina, aminoácidos contendo enxofre, resultam em ácido sulfúrico quando metabolizados, enquanto o ácido hidroclorídrico resulta do metabolismo da lisina, arginina e histidina. Parte da carga desse ácido não volátil é compensada pela produção do HCO_3^- pelo metabolismo dos aminoácidos aspartato e glutamato. Em média, o metabolismo dos aminoácidos da dieta resulta na produção de ácidos não voláteis. O metabolismo de certos ânions orgânicos (p. ex., citrato) resulta na produção de HCO_3^- que compensa em certo grau a produção de ácido não volátil. De modo geral, nos indivíduos ingerindo dieta que contenha carne, a produção de ácido excede a produção de HCO_3^-. Além dos ácidos e álcalis derivados do metabolismo, os alimentos ingeridos contêm ácido e álcali. Por exemplo, a presença de fosfato ($H_2PO_4^-$) no alimento ingerido aumenta a carga de ácido da dieta. Por fim, durante a digestão, algum HCO_3^- é normalmente perdido nas fezes. Essa perda é equivalente à adição de ácido não volátil para o corpo. Juntos, a ingestão da dieta, o metabolismo celular e a perda de HCO_3^- pelas fezes, resultam na adição de cerca de 0,7 a 1,0 mEq/Kg de peso corporal de ácido não volátil ao corpo por dia (50 a 100 mEq/dia, na maioria dos adultos).

Ácidos não voláteis não circulam pelo corpo, mas são neutralizados, imediatamente, pelo HCO_3^- no LEC.

● **Equação 36-5**

$$H_2SO_4 + 2NaHCO_3 \leftrightarrow Na_2SO_4 + 2CO_2 + 2H_2O$$

● **Equação 36-6**

$$HCl + NaHCO_3 \leftrightarrow NaCl + CO_2 + H_2O$$

Esse processo de neutralização resulta nos sais de Na^+ de ácidos fortes e remove o HCO_3^- no LEC. Assim, o HCO_3^- minimiza o efeito desses ácidos fortes sobre o pH do LEC. Como notado, o LEC contém cerca de 350 mEq de HCO_3^-. Se esse HCO_3^- não for reposto, a produção diária de ácidos não voláteis (≈70 mEq/dia) depletaria o LEC de HCO_3^-, dentro de 5 dias. Para manter o balanço ácido-básico os rins devem repor o HCO_3^- perdido na neutralização dos ácidos não voláteis.

NA CLÍNICA

Quando os níveis de insulina estão normais, os carboidratos e gorduras são completamente metabolizados a $CO_2 + H_2O$. Entretanto, se os níveis de insulina são anormalmente baixos (p. ex., **diabetes melito**), o metabolismo dos carboidratos leva à produção de diversos cetoácidos (p. ex., ácido β-hidroxibutírico).

Na ausência dos níveis adequados de O_2 **(hipóxia),** o metabolismo anaeróbico pelas células pode levar à produção de ácidos orgânicos (p. ex., ácido lático) ao invés de $CO_2 + H_2O$. Isto ocorre frequentemente em indivíduos normais após exercício vigoroso. A perfusão tecidual fraca, como aquela que ocorre com o débito cardíaco reduzido, pode também levar ao metabolismo anaeróbico pelas células e assim à acidose. Nestas condições, os ácidos orgânicos acumulam e o pH dos fluidos corporais diminui (acidose). O tratamento (p. ex., a administração de insulina no caso do diabetes) ou a melhora na liberação dos níveis de O_2 para os tecidos (p. ex., no caso de perfusão tecidual fraca) resulta no metabolismo destes ácidos orgânicos a $CO_2 + H_2O$, que consome o H^+ e, portanto, ajuda a corrigir a desordem ácido-básico.

EXCREÇÃO EFETIVA DE ÁCIDO FINAL PELOS RINS

Em condições normais, os rins excretam quantidade de ácido igual à produção de ácidos não voláteis e, fazendo isso, repõem o HCO_3^- que é perdido pela neutralização dos ácidos não voláteis. E mais, os rins devem impedir a perda de HCO_3^- na urina. Esta última consideração é quantitativamente mais importante, porque a carga filtrada de HCO_3^- é de cerca de 4.320 mEq/dia (24 mEq × 180 L/dia = 4.320 mEq/dia), quando comparada com apenas 50 a 100 mEq/dia, necessários para balancear a produção de ácido não volátil.

A reabsorção de HCO_3^- filtrado e a excreção de ácido são realizações por meio da secreção de H^+ pelo néfron. Assim, em um só dia, os néfrons devem secretar aproximadamente 4.390 mEq de H^+ para o fluido tubular. A maior parte do H^+ secretado serve para reabsorver a carga filtrada de HCO_3^-. Apenas 50 a 100 mEq de H^+, quantidade equivalente à produção de ácidos não voláteis, é excretada na urina. Como resultado dessa excreção de ácido, a urina é normalmente ácida.

Os rins não podem excretar urina mais ácida que pH 4,0 a 4,5. Mesmo no pH de 4,0, apenas 0,1 mEq/L de H^+ pode ser excretado. Portanto, para excretar ácido suficiente, os rins excretam H^+ com tampões urinários tais como o fosfato (P_i)*. Outros constituintes da urina também podem servir como tampões (p. ex., a creatinina), embora seu papel seja menos importante que do P_i. Coletivamente, os vários tampões urinários são chamados de **ácidos tituláveis.** Esse termo é derivado do método pelo qual esses tampões são quantificados em laboratório. Tipicamente, álcali (OH^-) é adicionado à amostra de urina para titular seu pH até o do plasma

*A reação de titulação é HPO4–2 + H+ « H2PO4–. Essa reação tem pK de aproximadamente 6,8.

(*i. e.*, 7,4). A quantidade de álcali adicionada é igual à quantidade de H^+ titulada por esses tampões urinários e é chamada ácido titulável.

A excreção de H^+, como ácido titulável, é insuficiente para balancear a carga de ácido não volátil diária. Um mecanismo adicional e importante pelo qual os rins contribuem para a manutenção do balanço ácido-básico é pela síntese e excreção de **amônio (NH_4^+).** Os mecanismos envolvidos nesse processo são discutidos em mais detalhes adiante. Com relação à regulação renal do balanço ácido-base, cada NH_4^+ excretado na urina resulta no retorno de um HCO_3^- à circulação sistêmica, que repõe o HCO_3^- perdido, na neutralização dos ácidos não voláteis. Assim, a produção mais a excreção de NH_4^+, como a excreção de ácido titulável, é equivalente à excreção de ácido pelos rins.

Em resumo, os rins contribuem para a homeostasia ácido-básico, reabsorvendo a carga filtrada de HCO_3^- e excretando quantidade de ácido equivalente à quantidade de ácido não volátil produzida a cada dia. Esse processo global é chamado **excreção efetiva de ácido (EEA)** e pode ser quantificado como se segue:

● Equação 36-7

$$EEA = [(U_{NH4+} \times \dot{V}) + (U_{AT} \times \dot{V})] - (U_{HCO3-} \times \dot{V})$$

onde $(U_{NH4}^+ \times \dot{V})$ e $(U_{AT} \times \dot{V})$ são as intensidades de excreção (mEq/dia) de NH_4^+ e ácido titulável (AT) e $(U_{HCO3-} \times \dot{V})$ é a quantidade de HCO_3^- perdida na urina (equivalente ao H^+ adicionado ao corpo)*. Repetindo, a manutenção do balanço ácido-básico significa que a excreção de ácido deve se igualar à produção de ácido não volátil. Na maioria das condições, muito pouco HCO_3^- é excretado na urina. Assim, a excreção de ácido reflete, essencialmente, o ácido titulável e a excreção de NH_4^+. Quantitativamente, o ácido titulável corresponde a aproximadamente um terço e o NH_4^+, a dois terços da excreção total de ácido.

Reabsorção de HCO_3^- ao longo do Néfron

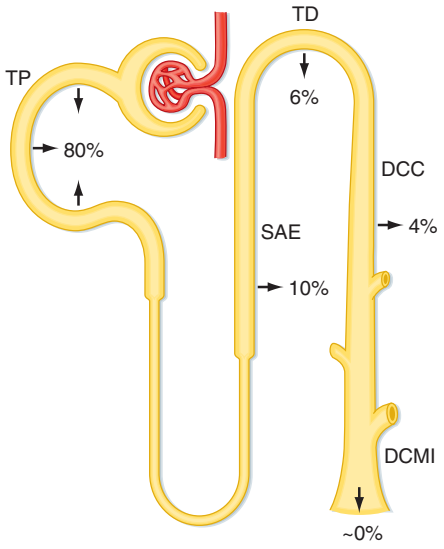
Como indicado pela Equação 36-7, a excreção de ácido é maximizada quando pouco ou nenhum HCO_3^- é excretado na urina. De fato, na maioria das circunstâncias, muito pouco HCO_3^- aparece na urina. Como o HCO_3^- é filtrado livremente no glomérulo, cerca de 4.320 mEq/dia são liberados pelos néfrons e, então, reabsorvidos. A Figura 36-1 resume a contribuição de cada segmento do néfron para a reabsorção do HCO_3^- filtrado.

O túbulo proximal reabsorve a maior porção da carga filtrada de HCO_3^-. A Figura 36-2 resume os processos de transporte primário envolvidos. A secreção do H^+ através da membrana apical da célula ocorre pelos ambos antiporters Na^+-H^+ e H^+-ATPase. O antiporter Na^+-H^+ (NHE3) é a via predominante para a secreção de H^+ e usa o gradiente lúmen célula da $[Na^+]$ para impulsionar esse processo (*i. e.*, secreção secundária ativa do H^+). Na célula, H^+ e HCO_3^- são produzidos pela reação catalisada pela anidrase carbônica. O H^+ é secretado para o fluido tubular, enquanto o HCO_3^- sai da célula pela membrana basolateral e retorna ao sangue peritubular. O movimento do HCO_3^- para fora da célula, através da membrana basolateral, é acoplado a outros íons. A maioria do HCO_3^- sai via simtransporter que acopla o efluxo de $1N^+$ a $3HCO_3^-$ (co-transportador bicarbonato de sódio: NBC1). E mais, pouco HCO_3^- pode sair por troca por Cl^- (via antiporter Cl^--HCO_3^- independente ou dependente de Na^+). Como notado na Figura 36-2, a anidrase carbônica também está presente na borda em escova das células tubulares proximais. Essa enzima catalisa a desidratação do H_2CO_3, no fluido luminal e, assim, facilita a reabsorção de HCO_3^-.

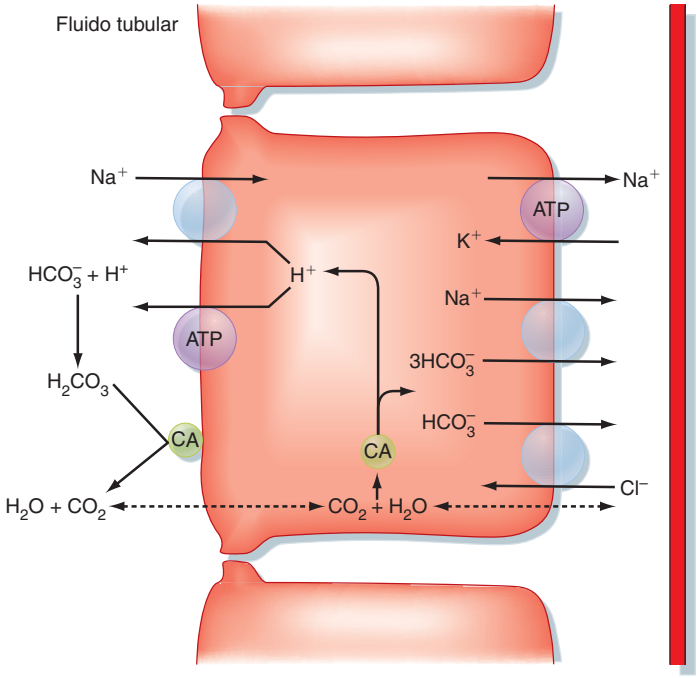
*Esta equação ignora a pequena quantidade de H+ livre excretada na urina. Como já observado, a urina com pH de 4,0 contém apenas 0,1 mEq/L de H+.

NO NÍVEL CELULAR

As anidrases carbônicas são enzimas que contêm zinco que catalisam a hidratação do CO_2 (Equação 36-1). A isoforma CA-I é encontrada nas células vermelhas do sangue e é fundamental para a capacilidade destas células em carregar o CO_2. Duas isoformas, CA-II e CA-IV, desempenham papéis importantes na acidificação da urina. A isoforma CA-II está localizada no citoplasma de muitas células ao longo do néfron, incluindo túbulo proximal, ramo ascendente espesso da alça de Henle e células intercaladas do túbulo distal e ducto coletor. A isoforma CA-IV está ligada à membrana e exposta aos conteúdos do fluido tubular. É encontrada na membrana apical tanto do túbulo proximal como do ramo ascendente espesso, da alça de Henle, onde facilita a reabsorção de grande quantidade de HCO_3^- reabsorvido por estes segmentos. A CA-IV também foi demonstrada na membrana basolateral do túbulo proximal e segmento ascendente espesso da alça de Henle. Acredita-se que sua função neste local é facilitar a saída, de alguma maneira, de HCO_3^- da célula.



● Figura 36-1. Reabsorção segmentar de HCO_3^-. A fração da carga filtrada do HCO_3^- reabsorvida pelos vários segmentos do néfron é mostrada. Normalmente, toda a carga filtrada de HCO_3^- é reabsorvida e pouco ou nenhum HCO_3^- aparece na urina. DCC, ducto coletor cortical; TD, túbulo distal; DCMI, ducto coletor medular interno; TP, túbulo proximal; SAE, segmento ascendente espesso.



● **Figura 36-2.** Mecanismo celular para a reabsorção do HCO_3^- filtrado pelas células do túbulo proximal. Apenas os transportadores H^+ e HCO_3^- são mostrados. AC, anidrase carbônica.

O mecanismo celular para a reabsorção de HCO_3^- pelo segmento ascendente espesso da alça de Henle é muito similar ao do túbulo proximal. O H^+ é secretado pelo antiporter Na^+-H^+ e H^+-ATPase. Como no túbulo proximal, o antiporter Na^+-H^+ é a via predominante para a secreção do H^+. A saída do HCO_3^- da célula envolve simporter $1Na^+$-$3HCO_3^-$ (embora a isoforma seja diferente daquela do túbulo proximal) e o antiporter Cl^--HCO_3^- (trocador de ânion: AE-2). Um simporter K^+-HCO_3^-, na membrana basolateral, pode também contribuir para a saída do HCO_3^- da célula.

O túbulo distal* e o ducto coletor reabsorvem pequena quantidade de HCO_3^- que escapa da reabsorção pelo túbulo proximal e pela alça de Henle. A Figura 36-3 mostra o mecanismo celular transportador de H^+/HCO_3^-, nas células intercalares localizadas nesses segmentos (Capítulo 32).

Um tipo de células intercaladas secreta o H^+ (reabsorve o HCO_3^-) e é chamada de célula A ou intercalada α. Nessa célula, o H^+ e o HCO_3^- são produzidos pela hidratação do CO_2; essa reação é catalisada pela anidrase carbônica. O H^+ é secretado para o fluido tubular por dois mecanismos. O primeiro envolve a H^+-ATPase na membrana apical. O segundo acopla a secreção de H^+ à reabsorção de K^+, por uma H^+,K^+-ATPase, similar à encontrada no estômago. O HCO_3^- sai da célula, através da membrana basolateral, em troca pelo Cl^- (via antiporter Cl^--HCO_3^-: AE-1) e entra no sangue capilar peritubular. Outros transportadores do HCO_3^- foram localizados nessa célula. Entretanto, seu papel na secreção do H^+ (reabsorção do HCO_3^-) ainda não foi definido completamente.

Uma segunda população de células intercaladas secreta o HCO_3^-, ao invés de H^+, no fluido tubular (também chamada B, ou células intercaladas β)†. Nessas células, a H^+-ATPase está localizada na membrana basolateral, e o antiporter Cl^--HCO_3^- fica na membrana apical (Fig. 36-3). Entretanto, o antiporter Cl^--HCO_3^-, na membrana apical, é diferente do encontrado na membrana basolateral das células do ducto intercalado, que secretam o H^+ e foi identificado como pendrina. Outros transportadores do HCO_3^- foram localizados nas células intercaladas que secretam o HCO_3^-, mas seu papel preciso e sua função ainda precisam ser definidos. A atividade da célula intercalada secretora do HCO_3^- é aumentada durante a alcalose metabólica, quando os rins devem excretar o excesso de HCO_3^-. Contudo, na maioria das condições (*i. e.*, ingestão de dieta contendo carne), a secreção de H^+ predomina nesses segmentos.

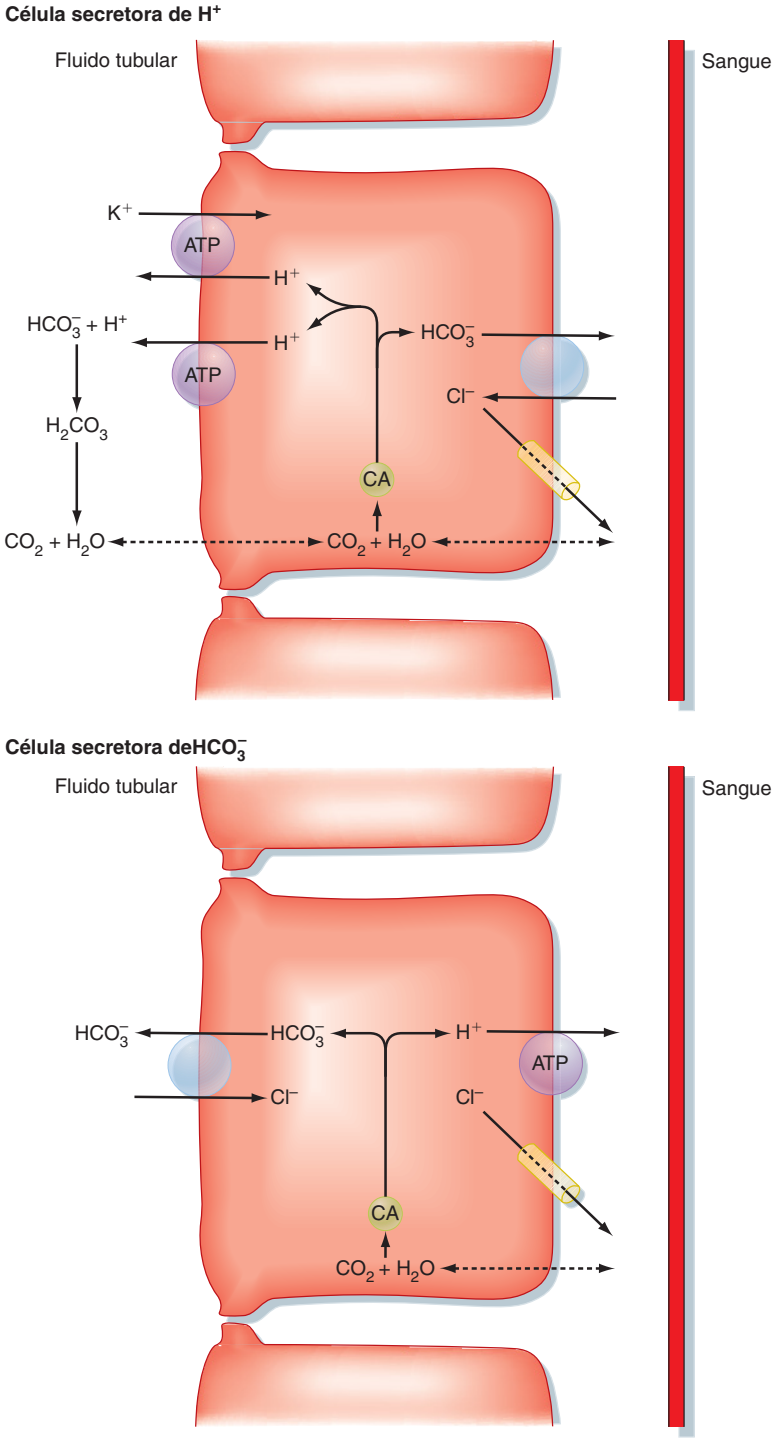
A membrana apical das células do ducto coletor não é permeável ao H^+, assim, o pH do fluido tubular pode ficar bastante acídico. De fato, o fluido tubular mais ácido ao longo do néfron (pH de 4,0 a 4,5) é produzido aí. Em comparação, a permeabilidade do túbulo proximal ao H^+ e ao HCO_3^- é muito mais alta e o pH do fluido tubular cai para apenas 6,5 nesse segmento. Como explicado adiante, a capacidade do ducto coletor para diminuir o pH do fluido tubular é criticamente importante para a excreção dos ácidos tituláveis urinários e do NH_4^+.

Regulação da Secreção de H^+

Diversos fatores regulam a secreção de H^+ e assim a reabsorção de HCO_3^- pelas células do néfron (Tabela 36-1). Na perspectiva fisiológica, o fator primário regulador da secreção de H^+ pelo néfron é a variação do balanço ácido-básico sistêmico. Assim, a acidose estimula a secreção de H^+, enquanto a secreção de H^+ é reduzida na alcalose. A resposta dos rins às variações do balanço ácido-básico inclui as mudanças imediatas

*Aqui e no restante do capítulo, focalizaremos a função das células intercaladas. A parte inicial do túbulo distal, que não contém células intercaladas, também reabsorve o HCO_3^-. O mecanismo celular é similar ao já descrito para o ramo ascendente espesso da alça de Henle, embora a isoforma transportadora possa ser diferente.

†Um terceiro grupo de células intercaladas partilha as características de secretora de H+ e secretora de HCO3– nas células intercaladas. A função precisa dessa célula não está completamente entendida.



● **Figura 36-3.** Mecanismos celulares para a reabsorção e secreção de HCO_3^- pelas células intercaladas do ducto coletor. Apenas os transportadores primários de H^+ e HCO_3^- são mostrados. AC, anidrase carbônica.

na atividade ou do número de transportadores na membrana (ou ambos) e mudanças a longo prazo na síntese dos transportadores. Por exemplo, na acidose metabólica, se produzida por diminuição da [HCO_3^-] no LEC, ou por aumento da pressão parcial do dióxido de carbono (P_{CO_2}), o pH das células do néfron diminui. Isso estimula a secreção de H^+ por múltiplos mecanismos, dependendo do segmento particular do néfron. Primeiro, a diminuição do pH intracelular criará gradiente célula-fluido tubular de [H^+] mais favorável e, assim, promove a secreção de H^+ através da membrana apical mais energeticamente favorável. Segundo, a diminuição do pH pode levar a alterações alostéricas nas proteínas de transporte, alterando sua cinética. Isso tem sido relatado para o antiporter Na^+-H^+ (NHE3), no túbulo proximal. Por fim, os transportadores podem ser levados à membrana por vesículas intracelulares. Esse mecanismo ocorre nos dois tipos de células intercalares do ducto coletor, onde a acidose estimula a inserção exocítica da H^+-ATPase na membrana apical e no túbulo proximal, onde ocorre a inserção do antiporter Na^+-H e da H^+-ATPase, na membrana apical. Com a acidose de longa duração, aumenta a abundância dos transportadores, pela transcrição aumentada dos genes transpor-

● Tabela 36-1. Fatores que Regulam a Secreção de H^+ (Reabsorção de HCO_3^-) pelo Néfron

Fator	Sítio Primário de Ação
Secreção de H^+ Aumentada	
Primária	
Diminuição na LEC [HCO_3^-] (↓pH)	Néfron inteiro
Aumento na P_{CO_2} arterial	Néfron inteiro
Cortisol	Túbulo proximal*
Entotelina	Túbulo proximal*
Secundária	
Aumento na carga de HCO_3^- filtrado	Túbulo proximal
Contração do volume de LEC	Túbulo proximal
Angiotensina II	Túbulos proximal e distal
Aldosterona	Túbulo distal e ducto coletor
Hipocalemia	Túbulo proximal
PTH (crônica)	Ramo ascendente espesso, túbulo distal
Secreção de H^+ Diminuída	
Primária	
Aumento na LEC [HCO_3^-] (↑pH)	Néfron inteiro
Diminuição na P_{CO_2} arterial	Néfron inteiro
Secundária	
Diminuição na carga de HCO_3^- filtrado	Túbulo proximal
Expansão do volume de LEC	Túbulo proximal
Hipoaldosteronismo	Túbulo distal e ducto coletor
Hipercalemia	Túbulo proximal
PTH (aguda)	Túbulo proximal

*Efeito no túbulo proximal é estabelecido. Pode também regular a secreção de H^+ em outros segmentos do néfron.

tadores ou pelo aumento da translação do mRNA do transportador. Exemplos incluem o antiporter Na^+-H^+ e o simporter $1Na^+$-$3HCO_3^-$, no túbulo proximal, e a H^+-ATPase, na célula intercalada.

Embora alguns dos efeitos já descritos possam ser atribuídos diretamente à diminuição no pH intracelular, a maioria dessas mudanças no transporte do H^+ celular é mediada por hormônios ou por outros fatores. Dois mediadores importantes da resposta renal à acidose são a endotelina e o cortisol. A **endotelina-1 (ET-1)** é produzida pelas células endoteliais e do túbulo proximal e, assim, exercem seus efeitos via mecanismos autócrino e parácrino. Com a acidose, a secreção do ET-1 é aumentada. No túbulo proximal, a ET-1 estimula a fosforilação e a inserção subsequente do antiporter Na^+-H^+, na membrana apical, e a inserção da simporter $1\ Na^+$-$3HCO_3^-$, na membrana basolateral. A ET-1 pode mediar a resposta à acidose em outros segmentos do néfron. A acidose também estimula a secreção do hormônio glicocorticoide **cortisol** pelo córtex suprarrenal. O cortisol, por sua vez, atua nos rins para aumentar a transcrição dos genes do antiporter Na^+-H^+ e do simporter $1Na^+$-$3HCO_3^-$, no túbulo proximal, bem como aumenta a translação do mRNA desses transportadores.

A alcalose causada por aumento da [HCO_3^-] no LEC ou diminuição da P_{CO_2} inibe a secreção de H^+, secundária a aumento do pH intracelular das células do néfron. Assim, as respostas descritas para a adaptação renal à acidose são revertidas.

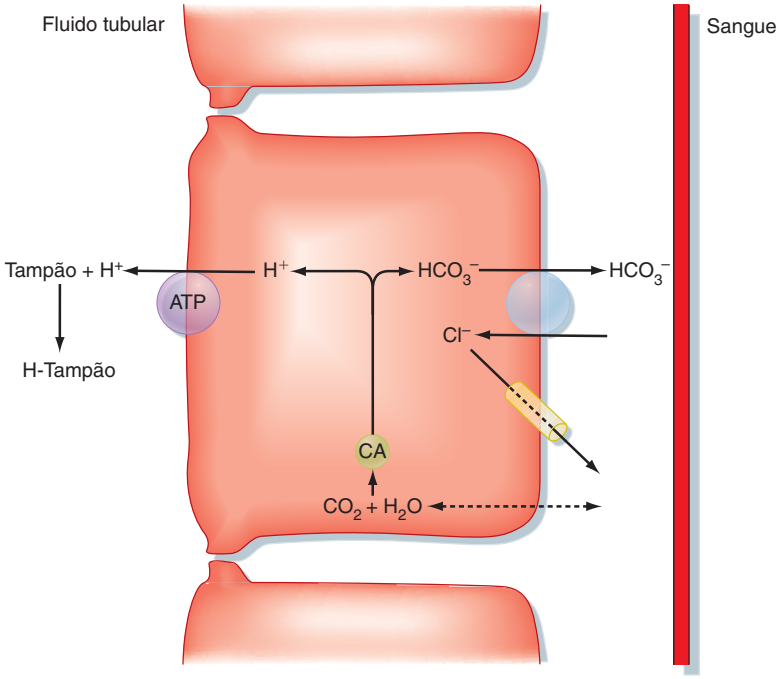
A Tabela 36-1 também lista outros fatores que influenciam a secreção de H^+ pelas células do néfron. Entretanto, esses fatores não estão diretamente relacionados à manutenção do balanço ácido-básico. Como a secreção de H^+ pelo túbulo proximal e segmento ascendente espesso da alça de Henle é ligada à reabsorção de Na^+ (via antiporter de Na^+-H^+), fatores que alteram a reabsorção de Na^+ afetam secundariamente a secreção de H^+. Por exemplo, o processo do balanço glomerulotubular garante que a reabsorção no túbulo proximal é pareada à filtração glomerular (IFG) (Capítulo 33). Assim, quando a IFG é aumentada, a carga filtrada para o túbulo proximal é aumentada e mais fluido (inclusive o HCO_3^-) é reabsorvido. Assim, diminuição na carga filtrada resulta na reabsorção diminuída de fluido e, assim, de HCO_3^-.

Alterações do balanço do Na^+ pelas variações do volume do LEC também têm impacto sobre a secreção de H^+. Com a contração do volume (balanço negativo de Na^+), a secreção do H^+ é aumentada. Isso ocorre por diversos mecanismos. Um mecanismo envolve o sistema renina-angiotensina-aldosterona que é ativado pela contração de volume e leva à reabsorção aumentada de Na^+ pelo néfron (Capítulo 34). A angiotensina II atua sobre o túbulo proximal, para estimular o antiporter do Na^+-H^+ na membrana apical, bem como o simporter $1Na^+$-$3HCO_3^-$ basolateral. Esse efeito estimulante inclui a atividade aumentada dos transportadores e a inserção exocítica de transportadores na membrana. Em menor grau, a angiotensina II estimula a secreção de H^+ na parte inicial no túbulo distal, processo também mediado pelo antiporter Na^+-H^+. A ação primária da aldosterona sobre o túbulo distal e o ducto coletor é estimular a reabsorção de Na^+ pelas células principais (Capítulo 33). Entretanto, ela também estimula as células intercaladas nesses segmentos, para secretar H^+. Esse efeito é tanto indireto como direto. Pela estimulação da reabsorção de Na^+ pelas células principais, a aldosterona hiperpolariza a voltagem transepitelial (*i. e.*, o lúmen fica mais negativo eletricamente). Essa alteração da voltagem transepitelial facilita a secreção de H^+ pelas células intercaladas. Além desse efeito indireto, a aldosterona atua diretamente sobre as células intercaladas, para estimular a secreção de H^+. O mecanismo preciso, ou os mecanismos para esse efeito estimulante não estão completamente entendidos.

Outro mecanismo pelo qual a contração do volume do LEC aumenta a secreção do H^+ (reabsorção de HCO_3^-) é via alteração das forças de Starling nos capilares peritubulares. Como descrito nos Capítulos 33 e 34, a contração do volume do LEC altera as forças de Starling dos capilares peritubulares, de tal maneira que a reabsorção total no túbulo proximal é aumentada. Com essa reabsorção aumentada, a maior parte da carga filtrada do HCO_3^- é reabsorvida.

Com a expansão do volume (balanço positivo do Na^+), a secreção do Na^+ é reduzida, porque os níveis baixos da angiotensina II e de aldosterona, bem como as alterações nas forças de Starling peritubulares, reduzem a reabsorção total no túbulo proximal.

O hormônio paratireoide (PTH) tem efeitos inibitório e estimulatório sobre a secreção de renal H^+. Agudamente, o PTH inibe a secreção de H^+ pelo túbulo proximal, pela inibição da atividade do antiporter Na^+-H^+ e, também, fazendo com que o antiporter seja endocitado



● **Figura 36-4.** Esquema geral para a excreção de H^+, com tampões urinários não HCO_3^- (ácido titulável). O tampão urinário primário é o fosfato (HPO_4^{-2}). A célula intercalada secretora de H^+ é mostrada. Para simplificar, apenas a H^+-ATPase é mostrada. A secreção de H^+ pelo H^+-K^+-ATPase também titula tampões do lúmen. AC, anidrase carbônica.

pela membrana apical. O PTH, a longo prazo, estimula a excreção renal de ácido, atuando no segmento ascendente espesso da alça de Henle e no túbulo distal. Como a secreção do PTH é aumentada durante a acidose, esse efeito estimulatório, a longo prazo, sobre a excreção renal ácida é componente da resposta renal à acidose. O efeito estimulatório do PTH sobre a excreção ácida é devido, em parte, à liberação de quantidades aumentadas de P_i nas áreas mais distais do néfron, onde ele é titulado e excretado como ácido titulável*.

Por fim, o balanço do K^+ influencia a secreção de H^+ pelo túbulo proximal. A hipocalemia estimula e a hipercalemia inibe a secreção de H^+. Acredita-se que as alterações induzidas pelo K^+, no pH intracelular, são as responsáveis, pelo menos em parte, por esse efeito, com hipocalemia acidificante e hipercalemia alcalinizante nas células. A hipocalemia também estimula a secreção de H^+ pelo ducto coletor. Isso ocorre como resultado da expressão aumentada da H^+-K^+-ATPase, nas células intercaladas.

Formação de Novo HCO_3^-

Como discutido, a reabsorção da carga filtrada do HCO_3^- é importante para maximizar a excreção de ácido. Todavia, a reabsorção do HCO_3^- isolado repõe o HCO_3^- perdido, durante a neutralização de ácidos não voláteis produzidos pelo o metabolismo. Para manter o balanço ácido-básico, os rins devem restabelecer o HCO_3^- perdido com novo HCO_3^-. A geração de novo HCO_3^- é reabilitada pela excreção de ácido titulável e pela síntese e excreção de NH_4^+.

A produção de novo HCO_3^- como resultado da excreção do ácido titulável é descrita na Figura 36-4. Devido à reabsorção do HCO_3^- pelo túbulo proximal e pela alça de Henle, o fluido que chega ao túbulo distal e ao ducto coletor, normalmente, contém pouco HCO_3^-. Assim, quando H^+ é secretado, ele se combinará com os tampões não HCO_3^- (principalmente, P_i) e será excretado como ácido titulável. Como o H^+ foi produzido na célula pela hidratação do CO_2, também é produzido HCO_3^-. Este HCO_3^- retorna ao LEC como novo HCO_3^-. Como notado, a excreção de P_i aumenta com a acidose. Entretanto, mesmo com o aumento do P_i disponível, para a formação de ácido titulável, essa resposta é insuficiente para gerar a quantidade requerida do novo HCO_3^-. O restante da geração do novo HCO_3^- ocorre como resultado da produção de NH_4^+ e sua excreção.

O NH_4^+ é produzido pelos rins, e sua síntese e excreção subsequente adiciona o HCO_3^- ao LEC. De modo importante, esse processo é regulado em resposta aos requisitos ácido-básicos do corpo.

O NH_4^+ é produzido nos rins pelo metabolismo da **glutamina.** Essencialmente, os rins metabolizam a glutamina, excretam o NH_4^+ e adiciona HCO_3^- ao corpo. Entretanto, a formação de novo HCO_3^- por esse processo depende da capacidade dos rins para excretar o NH_4^+, na urina. Se o NH_4^+ não for excretado na urina mas entrar na circulação sistêmica, ele é convertido em ureia pelo fígado. Esse processo de conversão gera H^+ que é, então, tamponado pelo HCO_3^-. Assim, a produção de ureia do NH4+ no rim consome o HCO_3^- e nega a formação do HCO_3^- por meio da síntese e da excreção do NH_4^+ pelos rins.

O processo pelo qual os rins excretam o NH_4^+ é complexo. A Figura 36-5 ilustra as características essenciais desse processo. O NH_4^+ é produzido da glutamina nas células do túbulo proximal, processo chamado de **amoniagênese.** Cada molécula de glutamina produz duas moléculas de NH_4^+ e o ânion divalente 2-oxoglutarato^{-2}. O metabolismo desse ânion produz duas moléculas de HCO_3^-. O HCO_3^- sai da célula através da membrana basolateral e entra no sangue peritubular como o novo HCO_3^-. O NH_4^+ sai da célula através da membrana apical e entra no fluido tubular. O mecanismo primário para a

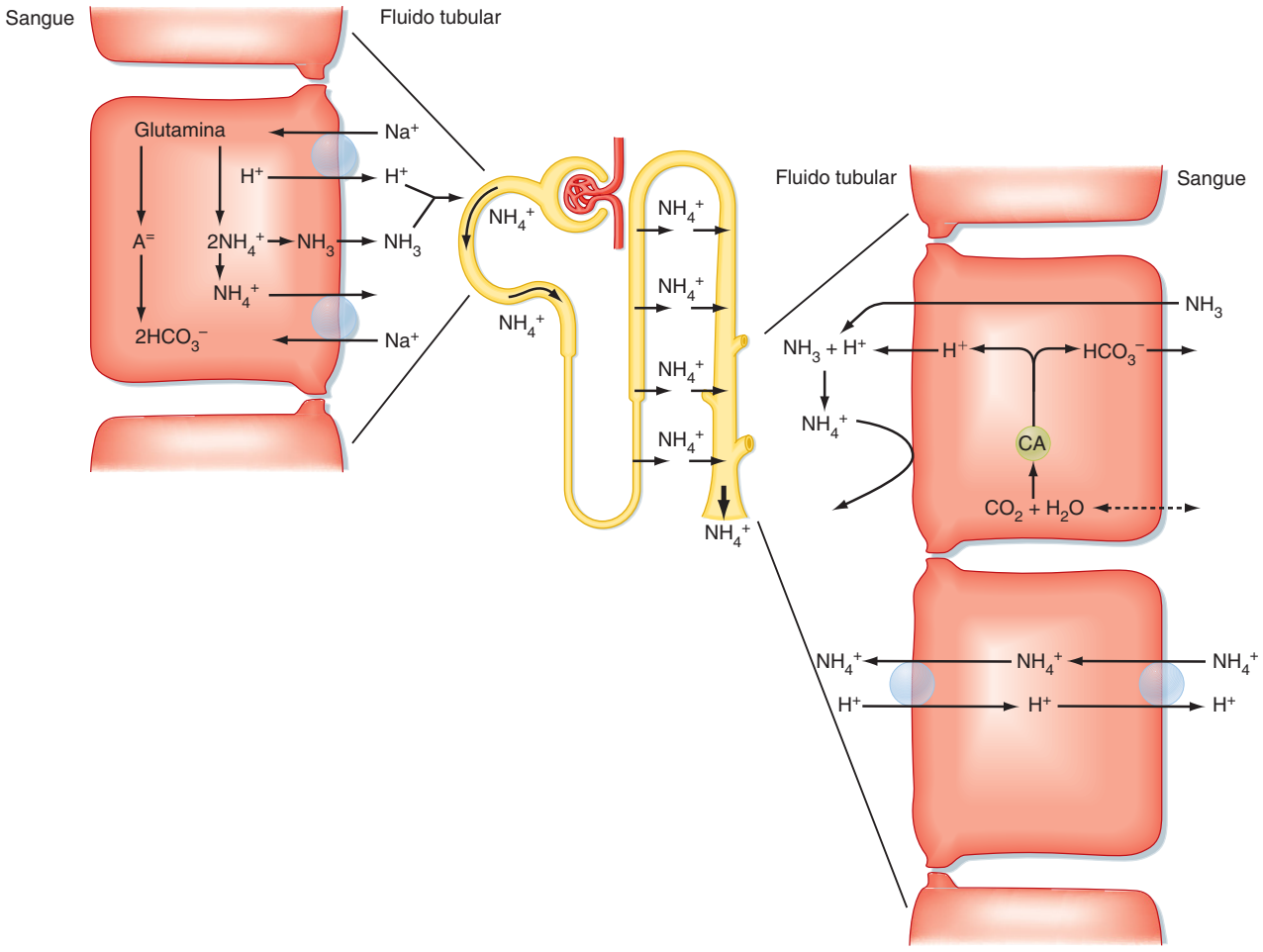
*Como descrito no Capítulo 35, uma das ações importantes do PTH é inibir a reabsorção do Pi pelo túbulo proximal. Assim, mais Pi é transportado pelos segmentos seguintes do néfron, onde fica disponível para a titulação e é excretado como ácido titulável.

secreção de NH_4^+ no fluido tubular envolve o antiporter Na^+-H^+, com substituição do NH_4^+ por H^+. Ainda mais, NH_3 pode se difundir para fora da célula, através da membrana plasmática, para o fluido tubular, onde é protonado a NH_4^+.

Proporção significativa do NH_4^+ secretado pelo túbulo proximal é reabsorvido pela alça de Henle. O segmento ascendente espesso é o local primário dessa reabsorção de NH_4^+, com o NH_4^+ substituindo o K^+, no simporter $1Na^+$-$1K^+$-$2Cl^-$. Além disso, a voltagem transepitelial do lúmen positiva nesse segmento dirige a reabsorção paracelular do NH_4^+.

O NH_4^+ reabsorvido pelo segmento ascendente espesso da alça de Henle se acumula no interstício medular. Daí, ele é então secretado para o fluido tubular pelo ducto coletor. Dois mecanismos para a secreção do NH_4^+ pelo ducto coletor foram identificados. O primeiro é a **difusão não iônica** e o **sequestro difusional.** Por este mecanismo o NH_3 se difunde do interstício medular para o lúmen do ducto coletor. Como descrito acima, a secreção do H^+ pelas células intercaladas do ducto coletor acidifica o fluido luminal (pH do fluido luminal tão baixo quanto 4,0 a 4,5 pode ser atingido). Consequentemente, o NH_3 se difundido do interstício medular para o lúmen do ducto coletor (difusão não iônica) é protonado em NH_4^+ pela acidez do fluido tubular. Como o ducto coletor é menos permeável ao NH_4^+ que ao NH_3, o NH_4^+ é retido no lúmen tubular (sequestro difusional) e eliminado do corpo na urina. O segundo mecanismo envolve os antiporters NH_4^+-H^+, localizados nas membranas basolateral e apical das células do ducto coletor (Fig. 36-5). Como a acidificação no fluido tubular direciona a difusão não iônica e o sequestro difusional, assim como a secreção do NH_4^+, através da membrana apical, pelo antiporter NH_4^+-H^+, o papel relativo de cada mecanismo da secreção total do NH_4^+ não é conhecido.

A secreção de H^+ pelo ducto coletor é crítica para a excreção de NH_4^+. Se a secreção de H^+ no ducto coletor for inibida, o NH_4^+ reabsorvido pelo segmento ascendente espesso da alça de Henle não será excretado na urina. Ao invés disso, será devolvido à circulação sistêmica, onde como descrito acima, será convertido em ureia, pelo fígado, consumindo HCO_3^- nesse processo. Assim, novo HCO_3^- é produzido durante o metabolismo



● **Figura 36-5.** A produção, o transporte e a excreção de NH_4^+ pelo néfron. A glutamina é metabolizada em NH_4^+ e HCO_3^- no túbulo proximal. O NH_4^+ é secretado para o lúmen e o HCO_3^- entra no sangue. O NH_4^+ secretado é reabsorvido na alça de Henle, principalmente pelo segmento ascendente espesso, e se acumula no interstício medular. O NH_4^+ é secretado, pelo ducto coletor, via difusão não iônica e sequestro difusional, assim como pelos antiporters de NH_4^+. Os dois processos secretórios são necessários para a secreção de H^+ pelo ducto coletor. Para cada molécula de NH_4^+ excretada na urina, uma molécula de "novo" HCO_3^- é adicionada de volta ao LEC. AC, anidrase carbônica.

NO NÍVEL CELULAR

Os transportadores de NH_4^+ (RhBG e RhCG) são chamados de glicoproteínas rhesus por sua homologia às proteínas rhesus encontradas sobre a superfície de eritrócitos e que são responsáveis pelas doenças hemolíticas e reações de transfusão de sangue. Estes transportadores foram localizados na última porção do túbulo distal e ducto coletor. O RhBG está localizado na membrana basolateral considerando que o RhCG está localizado na membrana apical (em algumas espécies, o RhCG é também encontrado na membrana basolateral). Ambos os transportadores parecem funcionar como anti-transportadores NH_4^+-H^+.

NA CLÍNICA

Auxiliando a excreção de NH_4^+ pelos rins é feito indiretamente porque os ensaios do NH_4^+ na urina não são avaliados rotineiramente. Considere, por exemplo, a situação da acidose metabólica. Na acidose metabólica, a resposta renal apropriada é aumentar a excreção de ácido. Assim, pouco ou nenhum HCO_3^- aparecerá na urina, ela será ácida, e a excreção do NH_4^+ será aumentada. Para avaliar esta e especialmente a quantidade de NH_4^+ excretada, a "carga urinária" ou o "ânion *gap* da urina" pode ser calculado pela medida das concentrações urinárias de Na^+, K^+ e Cl^-.

$$\text{Ânion } gap \text{ da urina} = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$$

O conceito de ânion *gap* da urina durante a acidose metabólica assume que os maiores cátions na urina são Na^+, K^+ e NH_4^+ e que o maior ânion é o Cl^- (com o pH da urina < 6,5, quase nenhum HCO_3^- está presente). Como resultado, o ânion *gap* da urina será um valor negativo quando quantidades adequadas do NH_4^+ estão sendo excretadas. De fato, a ausência de um ânion *gap* da urina ou a existência de um valor positivo indica um defeito renal na produção e excreção do NH_4^+.

da glutamina pelas células do túbulo proximal. Entretanto, o processo não está completo até que o NH_4^+ seja excretado (*i. e.*, é impedida a produção de ureia do NH_4^+ pelo fígado). Desse modo, a excreção de NH_4^+ na urina pode ser usada como "marcador" do metabolismo da glutamina no túbulo proximal. No resultado efetivo, um novo HCO_3^- retorna à circulação sistêmica para cada NH_4^+ excretado na urina.

Uma característica importante do sistema renal do NH_4^+ é que ele pode ser regulado pelo balanço ácido-básico sistêmico. Variação do pH do LEC, afetando o pH do LIC, altera o metabolismo da glutamina nas células do túbulo proximal. Além disso, como já notado, os níveis de cortisol aumentam durante a acidose, e o cortisol estimula a amoniagênese (*i. e.*, a produção de NH_4^+ da glutamina). Durante a acidose sistêmica, as enzimas nas células do túbulo proximal, que são responsáveis pelo metabolismo da glutamina, são estimuladas. Isso envolve a síntese de nova enzima e requer diversos dias para a adaptação completa. Com os níveis aumentados dessas enzimas, a produção de NH_4^+ é aumentada, permitindo a produção aumentada de novo HCO_3^-. Assim, o metabolismo da glutamina é reduzido na alcalose.

A acidose também aumenta a abundância do RhCG na porção medular do ducto coletor. Assim, a capacidade de secretar o NH_4^+ é incrementada.

Outros fatores influenciam também a amoniagênese. Tanto a angiotensina II como o PTH estimulam a amoniagênese enquanto esta é inibida pelas prostaglandinas. Como os níveis do PTH estão aumentados na acidose, ele pode desempenhar papel na mediação da resposta renal, que, como notado, inclui a produção e a excreção aumentada de NH_4^+. Por fim, a $[K^+]$ do LEC também altera a produção de NH_4^+. Quando existe hipercalemia, a produção de NH_4^+ é inibida, enquanto a hipocalemia estimula a produção do NH_4^+. O mecanismo pelo qual a $[K^+]$ plasmática altera a produção do NH_4^+ não está completamente esclarecido. Alterações da $[K^+]$ plasmática podem fazer variar o pH intracelular nas células do túbulo proximal, e a variação do pH intracelular pode, então, controlar o metabolismo da glutamina. Por esse mecanismo, a hipercalemia aumentaria o pH intracelular e, assim, inibiria o metabolismo da glutamina. O oposto ocorreria durante a hipocalemia.

RESPOSTA AOS DISTÚRBIOS ÁCIDO-BÁSICOS

O pH do LEC é mantido dentro de faixa muito estreita (7,35 a 7,45)*. A inspeção da Equação 36-3 mostra que o pH do LEC varia quando a $[HCO_3^-]$ ou a P_{CO_2} são alteradas. Como já notado, distúrbios no balanço ácido-básico que resulta de variação da $[HCO_3^-]$ no LEC são chamados **distúrbios metabólicos ácido-básicos,** enquanto que os resultantes da variação no P_{CO_2} são chamados **distúrbios ácido-básico respiratórios.** Os rins são responsáveis principalmente por regular a $[HCO_3^-]$ enquanto os pulmões regulam a P_{CO_2}.

Quando um distúrbio ácido-básico se desenvolve, o corpo usa uma série de mecanismos para se defender contra a alteração do pH do LEC. Estes mecanismos de defesa não corrigem os distúrbios ácido-básico, apenas minimizam as variações do pH impostas pelos distúrbios. A restauração do pH sanguíneo para seu valor normal requer a correção do processo ou processos que produziram o distúrbio ácido-básico. O corpo tem três mecanismos gerais para compensar ou se defender contra as alterações do pH do fluido corporal, produzido pelos distúrbios ácido-básico: (1) tamponamento extra e intracelular, (2) ajustes da P_{CO_2} do sangue, por variação da ventilação, pelos pulmões e (3) ajustes na excreção efetiva renal de ácido.

*Para simplificar a apresentação neste capítulo, o valor de 7,40 para o pH do fluido corporal, é usado como normal, mesmo quando a faixa normal é de 7,35 a 7,45. De maneira similar, a faixa normal para a Pco2 é 35 a 45 mmHg. Entretanto, a Pco2 de 40 mmHg é usada como valor normal. Finalmente, o valor de 24 mEq/L é considerado como a [HCO3–] normal no LEC, mesmo que a faixa normal seja de 22 a 28 mEq/L.

NA CLÍNICA

A **acidose tubular renal (ATR)** refere-se às condições nas quais a excreção de ácido pelos rins está prejudicada. Nestas condições, os rins são incapazes de excretar uma quantidade suficiente de ácido para o balanço na produção do ácido não volátil e resulta em acidose. A ATR pode ser causada por um defeito na secreção do H^+ no túbulo proximal **(ATR proximal)** ou túbulo distal **(ATR distal)** ou pela produção inadequada e excreção do NH_4^+.

O ATR proximal pode ser causado por uma variedade de condições hereditárias e adquiridas (p. ex., **cistinose, síndrome de Fanconi,** administração de inibidores da anidrase carbônica). A maioria dos casos da ATR proximal é adquirida e reflete disfunção generalizada em um dos transportadores ácido-básico do túbulo proximal e não um defeito. Entretanto, as formas autossômica recessiva e autossômica dominante da ATR proximal foram identificadas. Uma forma autossômica recessiva na ATR proximal resulta no defeito do transportador $1Na^+$-$3HCO_3^-$ (NBC1). Como este transportador também é expresso no olho, estes pacientes têm anormalidades oculares também. Outra forma autossômica recessiva do ATR proximal ocorre em indivíduos com falta da anidrase carbônica (AC-II). Como a AC-II é requerida para a acidificação distal normal, este defeito também inclui o componente ATR distal. Finalmente, a forma autossômica dominante da ATR proximal foi identificada. Entretanto, o transportador envolvido não foi identificado. Com exceção da causa, se a secreção de H^+ pelas células do túbulo proximal é diminuída, a reabsorção da carga filtrada de HCO_3^- é diminuída. Consequentemente, o HCO_3^- é perdido na urina, a $[HCO_3^-]$ plasmática diminui e a acidose ocorre na sequência.

A ATR distal também ocorre em um número de condições hereditárias e adquiridas (p. ex., **rim esponjoso medular,** certas drogas como a **anfotericina B** e condições secundárias à obstrução urinária). Como as formas herdadas da ATR proximal, as formas herdadas da ATR distal são raras. Ambas as formas recessivas dominante e autossômica da ATR distal foram identificadas. Uma forma dominante autossômica resulta de mutações no código genético para o antiporter Cl^-- HCO_3^- (AE-1) na membrana basolateral da célula intercalada secretora de ácido. As formas recessivas autossômicas são causadas por mutações em várias subunidades da H^+-ATPase. Em alguns pacientes com a síndrome de Sjögren, uma doença autoimune, o ATR distal desenvolve como resultado de anticorpos diretamente contra a H^+-ATPase. Finalmente, a secreção de H^+ pelo túbulo distal e ducto coletor pode ser normal, mas a permeabilidade das células ao H^+ é aumentada. Isto ocorre com drogas antifúngicas anfotericina B, e a sua administração também leva ao desenvolvimento do ATR distal. Com exceção da causa do ATR distal, a habilidade de acidificar o fluido tubular no túbulo distal e ducto coletor é prejudicada. Consequentemente, a excreção de ácido titulável e NH4+ é reduzida. Este na volta diminui a excreção renal de ácido, com o desenvolvimento subsequente de acidose.

A falha em produzir e excretar quantidades suficientes de NH_4^+ pode também reduzir a excreção de ácido pelos rins. Esta situação ocorre como um resultado de disfunção generalizada do túbulo distal e ducto coletor com a secreção diminuída de H^+, NH_4^+ e K^+. A disfunção generalizada no néfron distal é vista em indivíduos com mutações no canal epitelial de Na^+ (ENaC), que é herdada num modelo recessivo autossômico. Uma forma autossômica dominante também é vista com mutações no receptor de mineralocorticoides. Mais comumente, a produção do NH_4^+ e a excreção são diminuídas em pacientes com hipoaldosteronismo hiporeninêmico. Estes pacientes têm graus moderados de insuficiência renal com níveis reduzidos de renina e assim de aldosterona. Como resultado, a função do túbulo distal e ducto coletor é diminuída. Finalmente, várias drogas podem também resultar na disfunção do túbulo distal e ducto coletor, incluindo drogas que bloqueiam o canal de Na^+ (p. ex., amiloride), bloqueio da produção ou ação da angiotensina II (inibidores da enzima conversora de angiotensina) ou bloqueio da ação da aldosterona (p. ex., espironolactona). Desprezando a causa, a função diminuída no túbulo distal e ducto coletor, resulta no desenvolvimento de hipercalemia, que diminui a amoniagênese pelo túbulo proximal. A secreção de H^+ pelo túbulo distal e ducto coletor e assim a secreção do NH_4^+ também são diminuídas por estas drogas. A excreção de ácido é menor que a produção de ácido, e a acidose metabólica se desenvolve.

Se a acidose que resulta de qualquer uma destas formas da ATR é grave, os indivíduos devem ingerir álcali (p. ex., soluções contendo bicarbonato de soda ou citrato*) para manter o balanço ácido base. Neste caminho, a perda do HCO_3^- por dia no tamponamento do ácido não volátil é reposto pelo HCO_3^- extra ingerido na dieta.

*Um dos bioprodutos do metabolismo do citrato é o HCO_3^-. A ingestão de bebidas contendo citrato é frequentemente mais palatável para os pacientes do que a ingestão de bicarbonato de sódio.

Tampões Extracelulares e Intracelulares

A primeira linha de defesa contra os distúrbios ácido-básicos é o tamponamento extracelular e intracelular. A resposta dos tampões extracelulares é quase instantânea, enquanto o tamponamento intracelular é mais lento, podendo levar vários minutos.

Distúrbios metabólicos que resultam da adição de ácido ou álcali não volátil aos fluidos corporais são tamponados nos compartimentos do LEC e LIC. O sistema tampão HCO_3^- é o principal tampão do LEC. Quando o ácido não volátil é adicionado aos fluidos corporais (ou o álcali é perdido do corpo), HCO_3^- é consumido durante o processo de neutralização da carga de ácido, e a $[HCO_3^-]$ no LEC é reduzida. Assim, quando álcali não volátil é adicionado aos fluidos corporais (ou o ácido é perdido do corpo), H^+ é consumido, o que causa mais HCO_3^- ser produzido pela dissociação do H_2CO_3. Consequentemente, a $[HCO_3^-]$ aumenta.

Embora o sistema tampão HCO_3^- seja o principal tampão do LEC, o P_i e as proteínas do plasma produzem tamponamento extracelular adicional. A ação combinada dos processos de tamponamento do HCO_3^-, P_i e proteínas do plasma contribui com aproximadamente 50% do tamponamento de carga de ácido não volátil e 70% de carga de álcali não volátil. O restante do tamponamento nessas duas condições ocorre no interior da célula. O tamponamento intracelular envolve o movimento de H^+ para o interior das células (durante o tamponamento de ácido não volátil) ou o movimento do H^+ para fora das células (durante o tamponamento do álcali não volátil). O H^+ é titulado dentro da célula por HCO_3^-, P_i e os grupos de histidina nas proteínas.

O osso representa reserva adicional para o tamponamento extracelular. Na acidose, o tamponamento pelo osso resulta na sua desmineralização, porque o Ca^{++} é liberado do osso, como sais contendo Ca^{++}, que se ligam ao H^+ em troca pelo Ca^{++}.

Quando ocorrem os distúrbios ácido-básico respiratórios, o pH dos fluidos corporais varia como resultado das alterações da P_{CO_2}. Praticamente todo o tamponamento nos distúrbios respiratórios ácido-básico ocorre intracelularmente. Quando a P_{CO_2} aumenta (acidose respiratória), o CO_2 se move para a célula, onde se combina com H_2O, para formar o H_2CO_3 que, então, se dissocia em H^+ e HCO_3^-. Parte do H^+ é tamponada pelas proteínas celulares e o HCO_3^- sai da célula e aumenta a $[HCO_3^-]$ do LEC (o $[H^+]$ do LEC também é aumentado). Esse processo é revertido quando a P_{CO_2} é reduzida (alcalose respiratória). Nessa condição, a reação de hidratação ($H_2O + CO_2 \Leftrightarrow H_2CO_3$) é deslocada para a esquerda, pela diminuição da P_{CO_2}. Como resultado, a reação de dissociação ($H_2CO_3 \Leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$) também se desloca para a esquerda, reduzindo a $[HCO_3^-]$ no LEC ($[H^+]$ no LEC também é diminuída). Assim, as alterações na $[HCO_3^-]$ no LEC associadas ao CO_2 minimizam a variação do pH.

Compensação Respiratória

Os pulmões são a segunda linha de defesa contra os distúrbios ácido-básicos. Como indicado pela equação de Henderson-Hasselbalch (Equação 36-3), as variações das mudanças na P_{CO_2} alteram o pH sanguíneo: aumento diminui o pH, e a redução aumenta o pH.

A ventilação determina a P_{CO_2}. A ventilação aumentada diminui a P_{CO_2}, enquanto a ventilação diminuída a aumenta. A P_{CO_2} e o pH do sangue são reguladores importantes da ventilação. Os quimiorreceptores localizados no tronco cerebral (superfície ventral do bulbo) e periféricos (corpos carotídeos e aórticos) detectam as variações da P_{CO_2} e da $[H^+]$ e alteram a ventilação no sentido apropriado. Assim, quando ocorre a acidose metabólica, o aumento da $[H^+]$ (diminuição no pH) aumenta a ventilação. Inversamente, durante a alcalose metabólica, a diminuição da $[H^+]$ (aumento no pH) leva à diminuição da ventilação. Com hiperventilação máxima, a P_{CO_2} pode ser reduzida a perto de 10 mmHg. Como a hipóxia, potente estímulo da ventilação, também se desenvolve com a hipoventilação, o grau em que a P_{CO_2} pode ser aumentada é limitado. Em indivíduo normal, a hipoventilação não pode aumentar a P_{CO_2} acima de 60 mmHg. A resposta respiratória aos distúrbios ácido-básico metabólicos pode ser iniciada dentro de minutos, mas poderiam necessitar de diversas horas para se completar.

Compensação Renal

A terceira e última linha de defesa contra os distúrbios ácido-básico é a função renal. Em resposta à alteração do pH do plasma e da P_{CO_2}, os rins fazem ajustes apropriados na excreção do HCO_3^- e efetiva de ácido. A resposta renal pode requerer diversos dias para se completar, porque leva horas a dias para aumentar a

NA CLÍNICA

A acidose metabólica pode desenvolver em pacientes diabéticos dependentes de insulina secundária à produção de cetoácidos se as dosagens de insulina não são adequadas. Como resposta compensatória a esta acidose, respiração profunda e rápida se desenvolve. Este modelo de respiração é chamado de respiração de Kussmaul. Com a respiração Kussmaul prolongada, os músculos envolvidos podem se tornar fadigados. Quando a fadiga ocorre, a compensação respiratória é diminuída e a acidose se torna mais grave.

NA CLÍNICA

Perda de conteúdos gástricos do corpo (p. ex., vômito, sucção nasogástrica) produz alcalose metabólica secundária à perda de HCl. Se a perda do fluido gástrico é significante, a contração do volume do LEC ocorre. Nesta condição, os rins não conseguem excretar quantidades suficientes de HCO_3^- para compensar a alcalose metabólica. A excreção do HCO_3^- é prejudicada porque a contração do volume do LEC reduz a carga filtrada do HCO_3^- (IFG é diminuída) e estimula a reabsorção do HCO_3^- pelo néfron. A contração do volume do LEC estimula a reabsorção do HCO_3^- devido à necessidade dos rins de reduzir a excreção do Na^+ (Capítulo 34). Assim, em resposta à contração do volume do FEC, a reabsorção do Na^+ pelo túbulo proximal é aumentada e os níveis de aldosterona são aumentados. Estas respostas limitam a excreção do HCO_3^- porque uma quantidade significante de Na^+ reabsorvido é acoplada à secreção de H^+ via antiporter de Na^+-H^+. Como resultado, o HCO_3^- é reabsorvido devido à necessidade de reduzir a excreção do Na^+. Além disso, os níveis elevados de aldosterona estimulam não apenas a reabsorção de Na^+, mas também a secreção do H^+ pelo túbulo distal e ducto coletor. Assim, em indivíduos que perdem conteúdos gástricos, a alcalose metabólica é vista na fixação de urina paradoxicalmente ácida. A correção da alcalose ocorre apenas quando a euvolemia é restabelecida. Com a restauração da euvolemia, a carga filtrada do HCO_3^- aumenta (a IFG aumenta) e a reabsorção do HCO_3^- pelo túbulo proximal diminui, enquanto ocorre a secreção do H^+ pelo túbulo distal e ducto coletor. Como resultado, a excreção do HCO_3^- aumenta, e a $[HCO_3^-]$ no LEC retorna ao normal.

síntese e a atividade das enzimas do túbulo proximal, envolvidas na produção de NH_4^+. No caso da acidose ($[H^+]$ ou P_{CO_2} aumentada), a secreção de H^+ pelo néfron é estimulada e toda a carga filtrada do HCO_3^- é reabsorvida. A excreção de ácido titulável é aumentada, a produção e a excreção de NH_4^+ também são estimuladas e a excreção de ácido pelos rins é aumentada (Equação 36-7). O novo HCO_3^-, gerado durante o processo de excreção de ácido, é adicionado ao corpo e a $[HCO_3^-]$ do plasma aumenta.

Quando existe alcalose ($[H^+]$ ou P_{CO_2} diminuída), a carga filtrada do HCO_3^- é aumentada ($[HCO_3^-]$ do plasma é elevada, e a secreção do H^+ pelo néfron é inibida. Como resultado, a excreção de HCO_3^- é aumentada e a excreção de ácido titulável e de NH_4^+ é diminuída. Assim, a excreção de ácido é diminuída e o HCO_3^- aparece na urina. Além disso, algum HCO_3^- é secretado na urina pelas células do ducto intercalado secretoras do HCO_3^- no túbulo distal e ducto coletor. Com a excreção de HCO_3^- aumentada, a $[HCO_3^-]$ no plasma diminui.

DESORDENS ÁCIDO-BÁSICAS SIMPLES

A Tabela 36-2 resume as alterações primárias e os mecanismos subsequentes compensatórios ou de defesa dos vários distúrbios ácido-básicos simples. Em todos os distúrbios ácido-básicos, a resposta compensatória não corrige o distúrbio em questão, simplesmente reduz a amplitude da variação do pH. A correção do distúrbio ácido-básico requer o tratamento dessa causa.

Tipos de Distúrbios Ácido-Básicos

Acidose Metabólica

A acidose metabólica é caracterizada pela diminuição $[HCO_3^-]$ no LEC e do pH. Ela pode se desenvolver pela adição de ácidos não voláteis ao corpo (p. ex., a cetoacidose diabética), perda de base não volátil (p. ex., perda de HCO_3^- causada pela diarreia), ou falha dos rins em excretar ácido suficiente para repor o HCO_3^- usado para neutralizar os ácidos não voláteis (p. ex., acidose tubular renal, falência renal). Como descrito antes, o tamponamento do H^+ ocorre nos dois compartimentos LEC e LIC. Quando o pH cai, os centros respiratórios são estimulados, e a ventilação é elevada (compensação respiratória). Isso reduz a P_{CO_2} que, mais tarde, minimiza a queda do pH plasmático. Em geral, ocorre diminuição de 1,2 mmHg na P_{CO_2}, para cada 1 mEq/L, na $[HCO_3^-]$. Assim, se a $[HCO_3^-]$ for reduzida a 14 mEq/L, do valor normal de 24 mEq/L, a diminuição esperada na P_{CO_2} seria de 12 mmHg e a P_{CO_2} medida cairia para 28 mmHg (P_{CO_2} normal = 40 mmHg).

Por fim, na acidose metabólica, a excreção renal de ácido é aumentada. Isso ocorre pela eliminação de todo HCO_3^- da urina (reabsorção aumentada do HCO_3^- filtrado) e pela excreção aumentada do ácido titulável e de NH_4^+ (produção aumentada do novo HCO_3^-). Se o processo que iniciou o distúrbio ácido-básico é corrigido, a excreção ácida aumentada pelos rins, após certo tempo, retornam ao normal o pH e a $[HCO_3^-]$. Após a correção do pH, a ventilação também retorna ao normal.

Alcalose Metabólica

A alcalose metabólica é caracterizada pelo aumento da $[HCO_3^-]$, no LEC e do pH. Ela ocorre pela adição de base não volátil ao corpo (p. ex., a ingestão de antiácidos), como resultado de contração do volume (p. ex., hemorragia), ou comumente, pela perda de ácido não volátil

● Tabela 36-2. Características dos Distúrbios Ácido-Básicos Simples

Distúrbio	pH Plasmático	Alteração Primária	Mecanismos de Defesa
Acidose metabólica	↓	↓ LEC $[HCO_3^-]$	Tampões LIC e LEC Hiperventilação (↓ P_{CO_2}) ↑ Excreção ácida renal
Alcalose metabólica	↑	↑ LEC $[HCO_3^-]$	Tampões LIC e LEC Hipoventilação (P_{CO_2}) ↓ Excreção ácida renal
Acidose respiratória	↓	P_{CO_2}	Tampões LEC ↑ Excreção ácida renal
Alcalose respiratória	↑	↓ P_{CO_2}	Tampões LEC ↓ Excreção ácida renal

LEC, fluido extracelular, LIC, fluido intracelular.

NA CLÍNICA

Quando o ácido não volátil é adicionado aos fluidos corporais, como uma **cetoacidose diabética,** a $[H^+]$ aumenta, a concentração do ânion associado ao ácido não volátil aumenta. Este aumento na concentração do ânion fornece um caminho conveniente de analisar a causa de uma acidose metabólica pelo cálculo que é chamado de **ânion *gap*.** O ânion *gap* representa a diferença entre a concentração do maior cátion do LEC (Na^+) e os maiores ânions do LEC (Cl^- e HCO_3^-):

$$\text{Ânion } gap = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

Sob condições normais das faixas de ânion *gap* de 8 a 16 mEq/L. É importante reconhecer que um ânion *gap* não existe atualmente. Todos os cátions são balanceados pelos ânions. O *gap* simplesmente reflete os parâmetros que são medidos. Na realidade,

$$[Na+] + [\text{Cátions não medidos}] = [Cl^-] + [HCO_3^-] + [\text{Ânions não medidos}]$$

Se o ânion do ácido não volátil é o Cl^-, o ânion *gap* será normal. (Isto é, a diminuição na $[HCO_3^-]$ é pareada pelo aumento na $[Cl^-]$.) A acidose metabólica associada à diarreia ou à acidose tubular renal tem um ânion *gap* normal. Em contrapartida, se o ânion do ácido não volátil não é o Cl^- (p. ex.,lactato, hidroxibutirato β), o ânion *gap* se elevará (*i. e.*, a diminuição na $[HCO_3^-]$ não é pareada pelo aumento na $[Cl^-]$ mas por um aumento na concentração de um ânion não medido). O ânion *gap* é aumentado na acidose metabólica associada à insuficiência renal, diabetes melito (cetoacidose), acidose lática e a ingestão de grandes quantidades de aspirina. Assim, o cálculo do ânion *gap* é um caminho útil para identificar a causa da acidose metabólica na clínica.

(p. ex., perda do HCl gástrico, devido a vômitos prolongados). O tamponamento ocorre, predominantemente, no compartimento do LEC e, em menor grau, no compartimento LIC. O aumento do pH inibe os centros respiratórios, a ventilação é reduzida, assim, a P_{CO_2} é aumentada (compensação respiratória). Com compensação respiratória apropriada, é previsto o aumento de 0,7 mmHg na P_{CO_2} para cada aumento de 1 mEq/L na $[HCO_3^-]$ do LEC.

A resposta compensatória renal primária à alcalose metabólica é o de aumentar a excreção de HCO_3^-, reduzindo sua absorção ao longo do néfron. A excreção de ácido titulável e de NH_4^+ também é reduzida. Normalmente, isso ocorre com muita rapidez (minutos a horas) e de modo efetivo. Entretanto, como já notado, quando ocorre alcalose, pela contração do volume do LEC (p. ex., vômitos no quais a perda de fluido ocorre com perda de H^+), a excreção de HCO_3^- é diminuída. Em indivíduos com contração do volume do LEC, a excreção renal de HCO_3^- é aumentada, e a alcalose é corrigida apenas com a restauração da euvolemia. A excreção renal aumentada de HCO_3^- por fim retorna o pH e a $[HCO_3^-]$ ao normal, fazendo com que a causa do distúrbio inicial de acidose seja corrigido. Quando o pH é corrigido, a ventilação também retorna ao normal.

Acidose Respiratória

A acidose respiratória é caracterizada por P_{CO_2} elevada e a redução do pH do LEC. Ela resulta da troca diminuída de gás no alvéolo, como resultado de ventilação inadequada (p. ex., depressão induzida por fármaco dos centros respiratórios) ou a difusão diminuída de gás (p. ex., edema pulmonar, tais como o que ocorre em doença cardiovascular ou pulmonar). Como contraste para os distúrbios metabólicos, a acidose respiratória durante o tamponamento ocorre quase inteiramente no compartimento do LIC. O aumento da P_{CO_2} e a diminuição do pH estimula tanto a reabsorção do HCO_3^-, pelo néfron, como a excreção de ácido titulável e de NH_4^+ (compensação renal). Juntas, essas respostas aumentam a excreção de ácido e geram novo HCO_3^-. A resposta à compensação renal pode levar vários dias para ocorrer. Consequentemente, os distúrbios ácido-básicos respiratórios são comumente divididos em fases aguda e crônica. Na fase aguda, o tempo necessário para a resposta compensatória renal, para causar esse efeito, não é suficiente, mas o corpo precisa tamponar o LIC para minimizar a alteração do pH. Durante essa fase e devido a seu tamponamento, ocorre aumento de 1 mEq/L na $[HCO_3^-]$, no LEC para cada aumento de 10 mmHg na P_{CO_2}. Na fase crônica, acontece a compensação renal e aumento de 3,5 mEq/L, na $[HCO_3^-]$ no LEC ocorre a cada aumento de 10 mmHg na P_{CO_2}. À correção do distúrbio retorna a P_{CO_2} ao normal e a excreção renal de ácido diminui para seu nível inicial.

Alcalose Respiratória

A alcalose respiratória é caracterizada pela P_{CO_2} reduzida e pelo pH aumentado do LEC. Ela resulta da troca aumentada de gás nos pulmões, em geral, causada pelo aumento da ventilação da estimulação dos centros respiratórios (p. ex., por fármacos ou por distúrbios do sistema nervoso central). A hiperventilação também ocorre em altas altitudes e como resultado de ansiedade, dor ou medo. Como notado, o tamponamento primário ocorre no compartimento do LIC. Como acontece com a acidose respiratória, a alcalose respiratória tem fases aguda e crônica, refletindo o tempo requerido para a compensação renal ocorrer. Na fase aguda da alcalose respiratória, que reflete o tamponamento intracelular, a $[HCO_3^-]$ no LEC diminui 2 mEq/L para cada queda de 10 mmHg na P_{CO_2}. Com a compensação renal, a elevação do pH e a redução da P_{CO_2} inibem a reabsorção do HCO_3^- pelo néfron, e reduz a excreção de ácido titulável e de NH_4^+. Como resultado desses dois efeitos, a excreção de ácido é reduzida. Com a compensação renal completa, ocorre diminuição prevista de 5 mEq/L na $[HCO_3^-]$ no LEC, para cada redução de 10 mmHg na P_{CO_2}. A correção do distúrbio retorna a P_{CO_2} ao normal, e a excreção renal de ácido, então, aumenta até seu nível inicial.

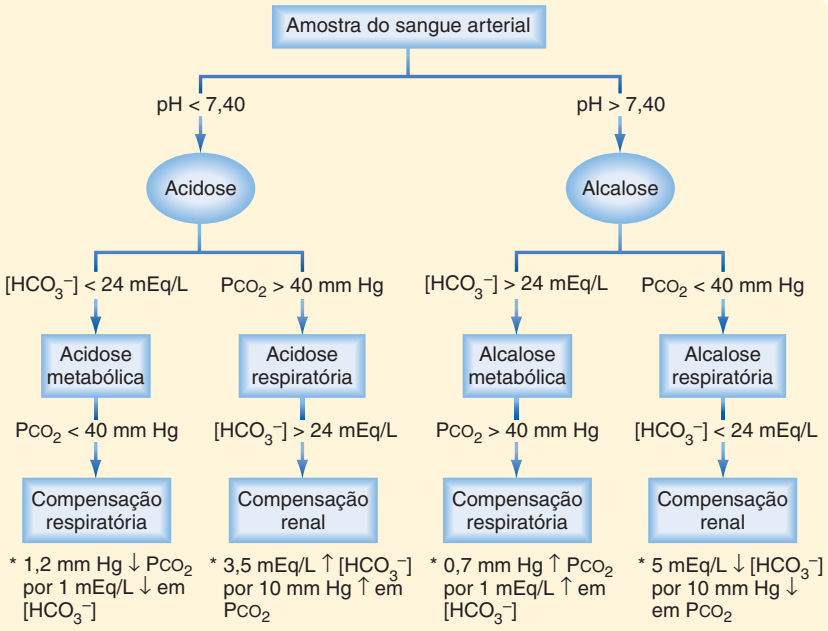
Análise dos Distúrbios Ácido-Básicos

A análise de distúrbio ácido-basico é direcionada para identificar a causa, de modo que possa ser iniciada a terapia apropriada. O histórico médico do paciente e os achados físicos associados, frequentemente, fornecem indícios valiosos sobre a natureza e a origem do distúrbio ácido-básico. Além disso, a análise da amostra de sangue arterial é em geral necessária. Tal análise é fiel, se executada sistemicamente. Por exemplo, considere os dados seguintes:

$$pH = 7{,}35$$
$$[HCO_3^-] = 16 \text{ mEq/L}$$
$$P_{CO_2} = 30 \text{ mmHg}$$

O distúrbio ácido-básico, representado por esses valores, ou quaisquer outros valores, pode ser determinado pelo uso do seguinte método de três etapas (Fig. 36-6):

1. *Avaliação do pH:* Quando o pH é considerado primeiro, o distúrbio pode ser classificado como acidose ou alcalose. Os mecanismos de defesa do corpo não podem corrigir um distúrbio ácido-básico por si mesmos. Assim, mesmo se os mecanismos de defesa são completamente operacionais, a variação do pH indica o distúrbio ácido-básico. No exemplo fornecido, o pH de 7,35 indica acidose.
2. *Determinação de distúrbio metabólico* versus *distúrbio respiratório*: Os distúrbios ácido-básicos simples são metabólicos ou respiratórios. Para determinar qual distúrbio está presente, o clínico deve examinar a $[HCO_3^-]$ no LEC e a P_{CO_2}. Como discutido, a acidose poderia resultar de diminuição na $[HCO_3^-]$ (metabólica) ou de aumento na P_{CO_2} (respiratória). De maneira alternativa, a alcalose poderia resultar de aumento na $[HCO_3]$, no LEC (metabólica) ou diminuição na P_{CO_2} (respiratória). Para o exemplo fornecido, a $[HCO_3^-]$ no LEC é menor que a normal (normal = 24 mEq/L), como é a P_{CO_2} (normal = 40 mmHg). O distúrbio deve, portanto, ser acidose metabólica; ela não pode ser acidose respiratória, porque a P_{CO_2} está reduzida.
3. *Análise da uma resposta compensatória*: Os distúrbios metabólicos resultam em alterações compensatórias na ventilação e, assim, na P_{CO_2}, enquanto que os distúrbios respiratórios resultam em alterações compensatórias na excreção renal de ácido e, assim, na $[HCO_3^-]$ no LEC. Na acidose metabólica compensada apropriadamente a P_{CO_2} está diminuída, enquanto estaria elevada na alcalose metabólica compensada. Com acidose respiratória, a compensação completa



*Se a resposta compensatória não é apropriada, deve-se suspeitar de distúrbio ácido-básico misto.

● Figura 36-6. Método para análise dos distúrbios ácido-básicos simples.

resulta na elevação da $[HCO_3^-]$. Inversamente, a $[HCO_3^-]$ do LEC é reduzida, em resposta à alcalose respiratória. Nesse exemplo, a P_{CO_2} é menor que a normal e a amplitude dessa redução (10 mmHg de diminuição, na P_{CO_2} para aumento de 8 mEq/L na $[HCO_3^-]$ do LEC) é a esperada (Fig. 36-6). Portanto, o distúrbio ácido-básico é acidose metabólica simples, com compensação respiratória apropriada.

Se a resposta compensatória apropriada não ocorre, deveria ser suspeitado **distúrbio ácido-básico misto.** Tal distúrbio reflete a presença de duas ou mais causas de distúrbio ácido-básico. Distúrbio misto deve ser suspeitado quando a análise dos gases no sangue arterial indica que a compensação apropriada não ocorreu. Por exemplo, considere os dados seguintes:

$$pH = 6{,}96$$
$$[HCO_3^-] = 12\ mEq/L$$
$$P_{CO_2} = 55\ mmHg$$

Quando o método de três passos é seguido, é evidente que o distúrbio é uma acidose com componente metabólico (LEC $[HCO_3^-] < 24$ mEq/L) e componente respiratório ($P_{CO_2} > 40$ mmHg). Assim, esse distúrbio é misto. Os distúrbios ácido-básicos mistos podem ocorrer, por exemplo, em indivíduo que tem histórico de doença pulmonar crônica, como enfisema (*i. e.*, acidose respiratória crônica), e na qual doença gastrointestinal aguda, com diarreia, se desenvolve. Como o líquido diarreico contém HCO_3^-, sua perda do corpo resulta no desenvolvimento de acidose metabólica.

Distúrbio ácido-básico misto também é indicado quando o paciente tem valores anormais da P_{CO_2} e da $[HCO_3^-]$ do LEC, mas o pH é normal. Tal condição pode se desenvolver em paciente que ingeriu grande quantidade de aspirina. O ácido salicílico (ingrediente ativo da aspirina) produz acidose metabólica e, ao mesmo tempo, estimula os centros respiratórios e causa hiperventilação e alcalose respiratória. Assim, o paciente tem redução da $[HCO_3^-]$ do LEC e P_{CO_2} reduzida. (*Nota*: A P_{CO_2} é mais baixa que a que ocorreria com a compensação respiratória normal da acidose metabólica).

CONCEITOS-CHAVE

1. Os rins mantêm o balanço ácido-básico, pela excreção de quantidade de ácido igual à quantidade de ácido não volátil produzido pelo metabolismo, e a quantidade ingerida na dieta. Os rins também impedem a perda de HCO_3^- na urina, pela reabsorção de quase todo o HCO_3^- filtrado no glomérulo. A reabsorção do HCO_3^- filtrado e a excreção de ácido são acompanhadas pela secreção de H^+ pelos néfrons. O ácido é excretado pelos rins, na forma de ácido titulável (principalmente como P_i) e de NH_4^+. A excreção de ácido titulável e de NH_4^+ resulta na perda de HCO_3^- do LEC, durante a neutralização dos ácidos não voláteis.
2. O corpo usa três linhas de defesa para minimizar o impacto dos distúrbios ácido-básicos sobre o pH dos fluidos corporais: (1) tamponamento do LEC e do LIC, (2) compensação respiratória e (3) compensação renal.
3. Os distúrbios metabólicos ácido-básicos são causados por alterações primárias na $[HCO_3^-]$ do LEC, que, por sua vez, resultam da adição de ácido ou perda de álcali do corpo. Em resposta à acidose metabólica, a ventilação pulmonar é aumentada, diminuindo a P_{CO_2}, e a excreção renal ácido é aumentada. Aumento na $[HCO_3^-]$ do LEC causa alcalose. Isso diminui a ventilação pulmonar, o que eleva a

P_{CO_2}. A resposta pulmonar aos distúrbios metabólicos ácido-básicos ocorre em minutos. A excreção renal de ácido também diminui. Essa resposta pode levar diversos dias.

4. Os distúrbios ácido-básicos respiratórios resultam de alterações primárias na P_{CO_2}. A elevação da P_{CO_2} produz acidose e os rins respondem com aumento na excreção de ácido. Inversamente, redução na P_{CO_2} produz alcalose e a excreção ácida renal é reduzida. Os rins respondem aos distúrbios ácido-básicos respiratórios dentro período de várias horas a dias.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

SEÇÃO OITO

SISTEMAS ENDÓCRINO E REPRODUTOR

Bruce A. White

CAPÍTULO 37 Introdução ao Sistema Endócrino

CAPÍTULO 38 Regulação Hormonal do Metabolismo Energético

CAPÍTULO 39 Regulação Hormonal do Metabolismo do Cálcio e do Fosfato

CAPÍTULO 40 Hipotálamo e Hipófise

CAPÍTULO 41 A Glândula Tireoide

CAPÍTULO 42 A Glândula Adrenal

CAPÍTULO 43 Os Sistemas Reprodutores Masculino e Feminino

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 37

Introdução ao Sistema Endócrino

A capacidade das células de se comunicar umas com as outras representa a base da biologia humana. Como discutido no Capítulo 3, a comunicação célula a célula existe em vários níveis de complexidade e distância. A **sinalização endócrina** envolve (1) a **secreção regulada** de uma molécula de sinalização extracelular, chamada de **hormônio,** no fluido extracelular; (2) a difusão do hormônio na **vasculatura** e sua circulação por todo o corpo; e (3) a difusão do hormônio para fora do compartimento vascular até o espaço extracelular e sua ligação a um **receptor específico** dentro das células de um **órgão-alvo.** Por causa da disseminação dos hormônios por todo o corpo, um hormônio em geral regula a atividade de vários órgãos-alvo. Inversamente, as células com frequência expressam receptores para múltiplos hormônios.

O **sistema endócrino** é composto por um grupo de glândulas cuja função é regular múltiplos órgãos dentro do corpo para (1) satisfazer as necessidades de crescimento e reprodutivas do organismo e (2) responder às flutuações dentro do ambiente interno, incluindo vários tipos de estresse. O sistema endócrino compreende as seguintes glândulas principais (Fig. 37-1):

Pâncreas endócrino
Glândulas paratireoides
Glândula hipófise (em associação com núcleos hipotalâmicos)
Glândula tireoide
Glândulas suprarrenais
Gônadas (testículos ou ovários)

Essas glândulas endócrinas sintetizam e secretam hormônios bioativos e, com exceção das gônadas, que desempenham tanto funções endócrinas quanto gametogênicas, são dedicadas à produção hormonal (Tabela 37-1). Um órgão transitório, a **placenta,** também desempenha uma função endócrina importante.

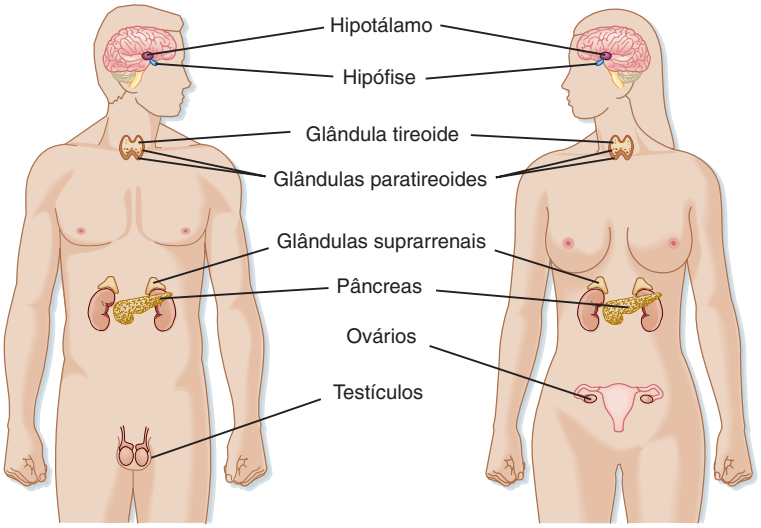
Além das glândulas endócrinas clássicas, existem células endócrinas dentro dos órgãos cuja função primária não é endócrina (Tabela 37-1). Estas incluem células dentro do coração que produzem **peptídeo atrial natriurético,** células hepáticas que produzem o **fator de crescimento 1 similar à insulina (IGF-1),** células dentro do rim que produzem **eritropoietina,** e numerosos tipos de células dentro do trato gastrointestinal que produzem hormônios gastrointestinais. Também existem grupos de corpos celulares (denominados núcleos) dentro do hipotálamo que secretam peptídeos, chamados de neuro-hormônios, para os capilares associados à glândula hipófise.

Um terceiro componente do sistema endócrino é representado por numerosos tipos celulares que expressam enzimas intracelulares, ectoenzimas, ou secretam enzimas que modificam precursores inativos ou hormônios menos ativos em hormônios altamente ativos (Tabela 37-1). Um exemplo é a geração de **angiotensina II** do polipeptídeo angiotensinogênio inativo por duas clivagens proteolíticas subsequentes (Capítulo 42). Outro exemplo é a ativação de **vitamina D** por duas reações de hidroxilação subsequentes no fígado e no rim para produzir o hormônio altamente bioativo 1,25-di-hidroxivitamina D (vitamina D).

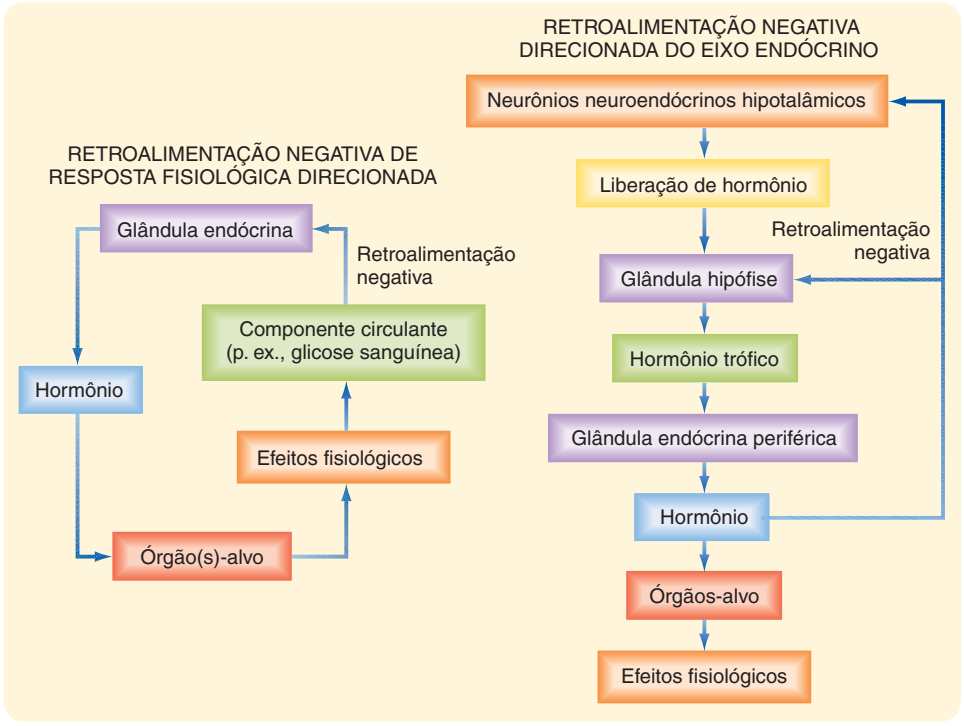
CONFIGURAÇÃO DAS ALÇAS DE RETROALIMENTAÇÃO DENTRO DO SISTEMA ENDÓCRINO

A forma predominante de uma alça de retroalimentação fechada entre as glândulas endócrinas é a **retroalimentação negativa.** Em uma alça de retroalimentação negativa, o "hormônio A" atua em um ou mais órgãos-alvo para induzir uma mudança (diminuição ou aumento) nos níveis circulantes do "componente B", e a mudança no componente B por sua vez inibe a secreção do hormônio A. As alças de retroalimentação negativa garantem estabilidade por manter um parâmetro fisiológico (p. ex., glicose sanguínea) dentro de uma escala normal. Também existem poucos exemplos de **retroalimentação positiva** na regulação endócrina. Uma alça de retroalimentação positiva, na qual o hormônio X aumenta os níveis do componente Y e o componente Y estimula a secreção do hormônio X, confere instabilidade. Sob o controle de alças de retroalimentação positiva, um estímulo é recebido e amplificado. Por exemplo, as alças de retroalimentação positiva controlam os processos que levam à ruptura de um folículo através da parede ovariana ou à expulsão de feto do útero.

Existem duas configurações básicas das alças de retroalimentação negativas dentro do sistema endócrino: uma alça de retroalimentação de **resposta fisiológica direcionada** (mencionada simplesmente como "retroalimentação de resposta direcionada") e uma alça de retroalimentação **direcionada do eixo endócrino** (Fig. 37-2). A alça de retroalimentação de resposta direcionada é observada em glândulas endócrinas que controlam os níveis de glicose sanguínea (ilhotas pancreáticas), níveis sanguíneos de Ca^{++} e P_i (glândulas paratireoides, rim), osmolaridade e volume de sangue (hipotálamo/neuro-hipófise), e Na^+, K^+ e H^+ sanguíneos (zona glomerulosa do córtex suprarrenal e células atriais). Na configuração da resposta direcionada, a secreção de um hormônio é estimulada ou inibida por uma mudança no nível de um parâmetro extracelular específico (p. ex., um aumento na glicose sanguínea estimula a secreção de insulina). Níveis hormonais alterados levam a mudanças na fisiologia dos órgãos-alvo (p. ex., gliconeogênese hepática reduzida, consumo aumentado de glicose pelo músculo) que regulam diretamente o parâmetro



● **Figura 37-1.** Glândulas do sistema endócrino.



● **Figura 37-2.** Alças de retroalimentação negativa de resposta fisiológica direcionada e do eixo endócrino direcionado.

(*i. e.*, glicose sanguínea) em questão. A mudança no parâmetro (*i. e.*, glicose sanguínea reduzida) desta forma inibe a secreção adicional do hormônio (*i. e.*, a secreção de insulina cai quando a glicose sanguínea diminui).

Grande parte do sistema endócrino é organizada em **eixos endócrinos,** cada eixo consistindo em hipotálamo, hipófise e glândulas endócrinas periféricas (Fig. 37-2). Desta forma, a alça de retroalimentação direcionada do eixo endócrino envolve uma configuração em três níveis. O primeiro nível é representado pelos **neurônios neuroendócrinos hipotalâmicos** que secretam **hormônios de liberação.** Os hormônios de liberação estimulam (ou, em alguns poucos casos, inibem) a produção e a secreção de **hormônios tróficos** da **glândula hipófise** (segundo nível). Os hormônios tróficos estimulam a produção e secreção de hormônios das **glândulas endócrinas periféricas** (terceiro nível). Os hormônios produzidos perifericamente, denominados hormônios da tireoide, cortisol, esteroides sexuais e IGF-1, tipicamente apresentam ações **pleiotrópicas** (p. ex., múltiplos efeitos fenotípicos) em diversos tipos celulares. Entretanto, na retroalimentação direcionada do eixo endócrino, a alça de retroalimentação primária envolve a inibição da retroalimentação dos hormônios hipofisários trópicos e dos hormônios hipotalâmicos liberadores pelo hormônio produzido perifericamente. Em contraste com a retroalimentação de resposta direcionada, as respostas fisiológicas ao hormônio produzido perifericamente desempenham apenas um papel pequeno na regulação da retroalimentação dentro das alças de retroalimentação direcionada do eixo endócrino.

● Tabela 37-1. Hormônios e Seus Locais de Produção em Adultos Não Gestantes

Glândula	Hormônio
Hormônios Sintetizados e Secretados por Glândulas Endócrinas Dedicadas	
Glândula hipófise	Hormônio de crescimento (GH) Prolactina Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) Hormônio estimulante da tireoide (TSH) Hormônio folículo estimulante (FSH) Hormônio luteinizante (LH)
Glândula tireoide	Tetraiodotironina (T_4; tiroxina) Triiodotironina (T_3) Calcitonina
Glândulas paratireoides	Hormônio paratireoide (PTH)
Ilhotas de Langerhans (pâncreas endócrino)	Insulina Glucagon Somatostatina
Glândula suprarrenal	Epinefrina Norepinefrina Cortisol Aldosterona Desidroepiandrosterona sulfato (DHEAS)
Ovários	Estradiol-17β Progesterona Inibina
Testículos	Testosterona Hormônio antimülleriano (AMH) Inibina
Hormônios Sintetizados em Órgãos com Outra Função Primária que Não a Endócrina	
Cérebro (hipotálamo)	Hormônio antidiurético (ADH; vasopressina) Ocitocina Hormônio liberador de corticotrofina (CRH) Hormônio liberador de tirotrofina (TRH) Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) Hormônio liberador de hormônio de crescimento (GHRH) Somatostatina Dopamina
Cérebro (glândula pineal)	Melatonina
Coração	Peptídeo atrial natriurético (ANP)
Rim	Eritropoietina
Tecido adiposo	Leptina Adiponectina
Estômago	Gastrina Somatostatina Grelina
Intestinos	Secretina Colecistoquinina Peptídeo tipo glucagon 1 (GLP-1) Peptídeo tipo glucagon 2 (GLP-2) Peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP; peptídeo inibidor de gastrina) Motilina
Fígado	Fator de crescimento tipo 1 similar à insulina (IGF-1)
Hormônios Produzidos em Grau Significativo pela Conversão Periférica	
Pulmões	Angiotensina II
Rim	1,25-Di-hidroxivitamina D (vitamina D)
Tecido adiposo, glândulas mamárias, outros órgãos	Estradiol-17β
Fígado, glândula sebácea, outros órgãos	Testosterona
Pele genital, próstata, outros órgãos	5-Di-hidrotestosterona (DHT)
Muitos órgãos	T_3

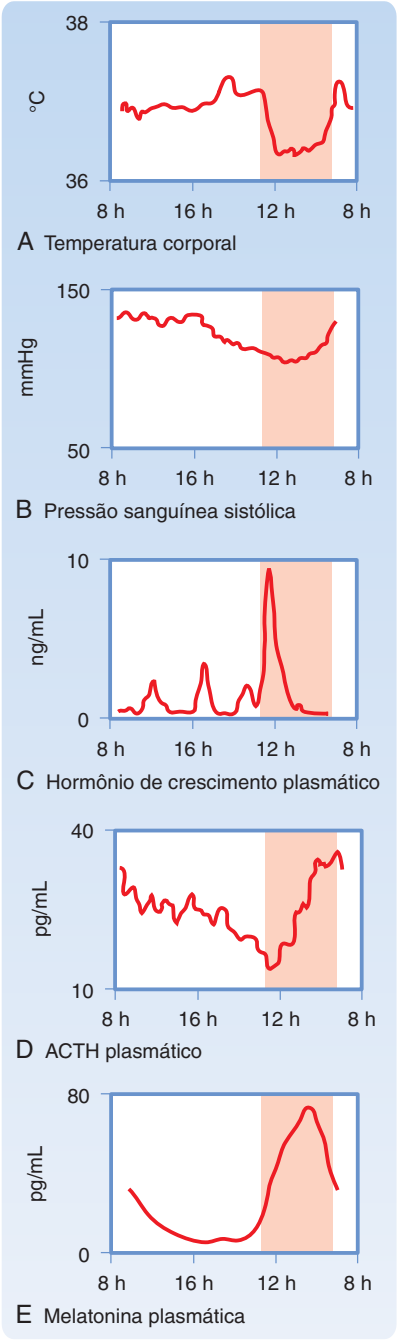
Um aspecto importante dos eixos endócrinos é a capacidade de diminuir e aumentar os sinais neuronais para modular a liberação dos hormônios hipotalâmicos de liberação e desse modo controlar a atividade do eixo. Uma contribuição neuronal importante aos neurônios secretores de hormônios de liberação vem de outra região do hipotálamo chamada de **núcleo supraquiasmático (SCN)**. Neurônios SCN impõem um ritmo diário, chamado de **ritmo circadiano,** sobre a secreção dos hormônios hipotalâmicos de liberação e dos eixos endócrinos que eles controlam (Fig. 37-3). Os neurônios SCN representam um relógio circadiano intrínseco, como evidenciado pelo fato de demonstrarem um pico espontâneo de atividade elétrica no mesmo momento em cada 24 a 25 horas. O ciclo de 24 a 25 horas pode ser "**alterado**" pelo ciclo claro-escuro ambiental normal criado pela rotação da Terra de forma que a periodicidade do relógio parece ser controlada pelo ambiente (Fig. 37-4). A contribuição neural é gerada de células retinais especializadas sensíveis à luz que são distintas dos bastonetes e cones e por sinais para o SCN através do trato retino-hipotalâmico. Em condições constantes de luz ou escuro, entretanto, o relógio SCN se torna "descontrolado" e flutua ligeiramente além do ciclo de 24 horas a cada dia.

A **glândula pineal** forma uma ligação neuroendócrina entre o SCN e vários processos fisiológicos que requerem o controle circadiano. Esta glândula minúscula, perto do hipotálamo, sintetiza o hormônio **melatonina** pelo neurotransmissor **serotonina,** o qual tem o triptofano como precursor. A enzima considerada limitante para a síntese de melatonina é a *N*-acetiltransferase. A quantidade e a atividade desta enzima na glândula pineal variam acentuadamente de maneira cíclica, e responde pelo ciclo de secreção da melatonina e seus níveis plasmáticos. A síntese de melatonina é inibida pela luz e marcadamente estimulada pelo escuro (Fig. 37-4). Desta forma, a melatonina pode transmitir a informação de que a noite chegou, e as funções corporais são reguladas de acordo. A retroalimentação de melatonina ao SCN ao amanhecer ou ao anoitecer também pode ajudar a disparar o relógio dia-noite do SCN de 24 a 25 horas. A melatonina possui inúmeras outras ações, incluindo a indução do sono.

Outro importante modulador dos neurônios hipotalâmicos e da glândula hipófise é o estresse, ou como **estresse metabólico** (p. ex., hemorragia, inflamação) ou como **estresse emocional** (p. ex., medo, ansiedade). Grandes estresses físicos ou cirúrgicos descontrolam o relógio circadiano e causam um padrão persistente e exagerado de liberação hormonal que mobiliza os combustíveis endógenos, como a glicose e ácidos graxos livres, disponibilizando-os para órgãos fundamentais. Em contrapartida, os processos de crescimento e de reprodução são suprimidos. Além disso, citocinas liberadas durante respostas inflamatórias ou imunológicas, ou em ambas, regulam diretamente a liberação de hormônios hipotalâmicos de liberação e hormônios hipofisários.

NATUREZA QUÍMICA DOS HORMÔNIOS

Os hormônios são classificados bioquimicamente como **proteínas/peptídeos, catecolaminas, iodotironinas,** ou **hormônios esteroides.** A natureza química de um hor-

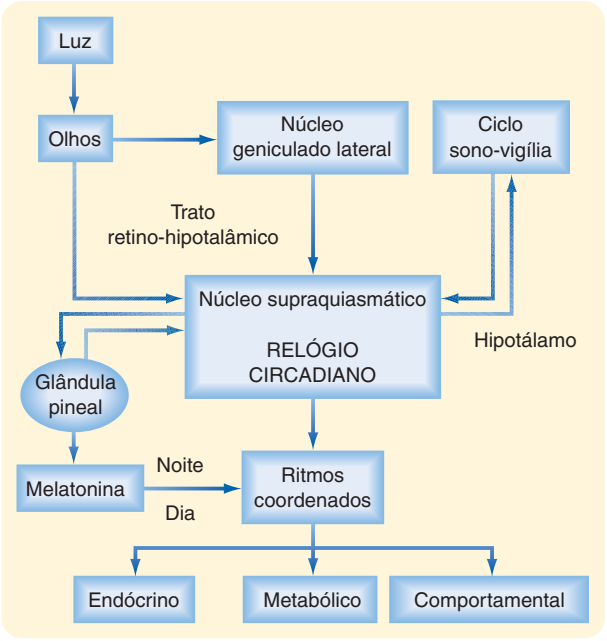


● **Figura 37-3.** O ritmo circadiano direciona numerosas funções endócrinas e corporais, cada qual com seu próprio perfil diário. O aumento noturno na melatonina plasmática pode mediar outros padrões circadianos. (Dados de Schwartz WJ: Adv Intern Med 38:81, 1994.)

mônio determina (1) como ele é sintetizado, estocado e liberado; (2) como é transportado no sangue; (3) sua meia-vida biológica e depuração; e (4) seu mecanismo de ação celular.

Proteínas/Peptídeos

Hormônios proteicos e peptídeos podem ser agrupados em moléculas estruturalmente relacionadas que são codificadas por famílias de genes. Hormônios proteicos/peptídeos obtêm sua especificidade de sua se-



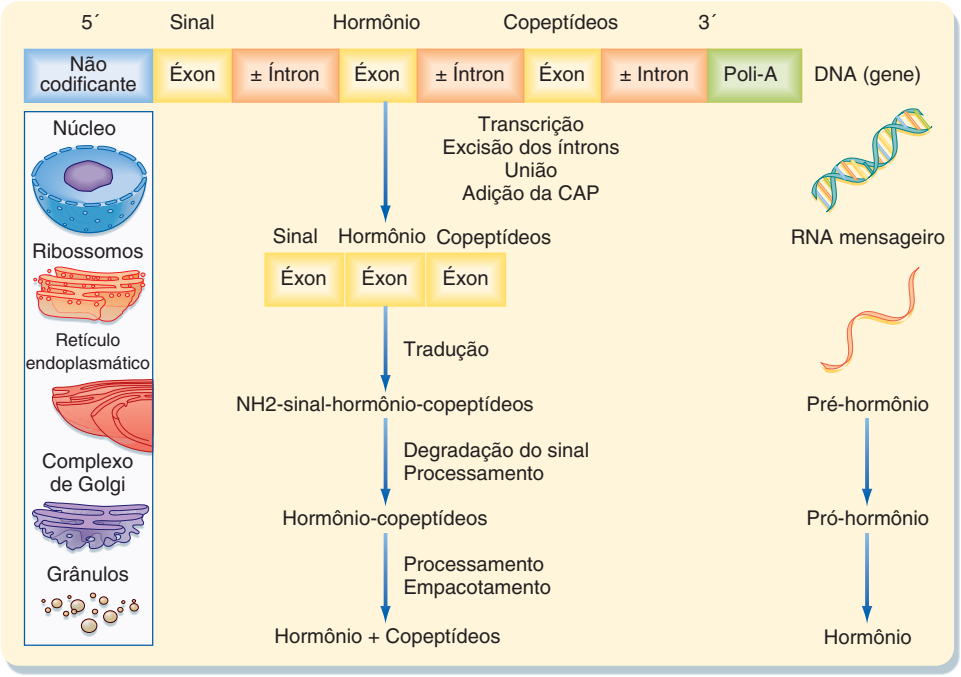
● **Figura 37-4.** Origem dos ritmos circadianos na secreção glandular endócrina, processos metabólicos e atividade comportamental. (Modificado de Turek FW: Recent Prog Horm Res 49:43, 1994.)

quência primária de aminoácidos e de suas modificações pós-tradução, especialmente a glicosilação.

Pelo fato de os hormônios proteicos/peptídeos serem destinados para secreção fora da célula, são sintetizados e processados diferentemente das proteínas destinadas a permanecer dentro da célula ou a serem continuamente adicionadas à membrana (Fig. 37-5). Estes hormônios são sintetizados no poliribossomo como pré-pró-hormônios ou pré-hormônios maiores. Os peptídeos nascentes apresentam em seu N-terminal um grupo de 15 a 30 aminoácidos chamados de **peptídeo sinal.** O peptídeo sinal interage com uma partícula de ribonucleoproteína, que por último direciona a cadeia crescente de peptídeo através de um poro na membrana do retículo endoplasmático localizado na superfície da cisterna (*i. e.*, interior) da membrana do retículo endoplasmático. A remoção do peptídeo sinal pela **peptidase sinal** gera um hormônio ou um pró-hormônio, que então é transportado da cisterna do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi, onde é empacotado em uma vesícula secretora ligada à membrana e, subsequentemente, liberada no citoplasma. A metade do carboidrato das glicoproteínas é adicionada no complexo de Golgi.

A maioria dos hormônios é produzida como **pró-hormônios.** Os pró-hormônios abrigam a sequência de peptídeo do hormônio ativo dentro de suas sequências primárias. Entretanto, os pró-hormônios são inativos ou menos ativos e requerem a ação de endopeptidases para remover as sequências vizinhas inativas.

Hormônios proteicos/peptídeos são estocados na glândula como vesículas secretoras que se ligam a membrana e são liberadas por **exocitose** por meio de uma **via secretória regulada.** Desta forma, os hormônios não são continuamente secretados. Ao invés disso,

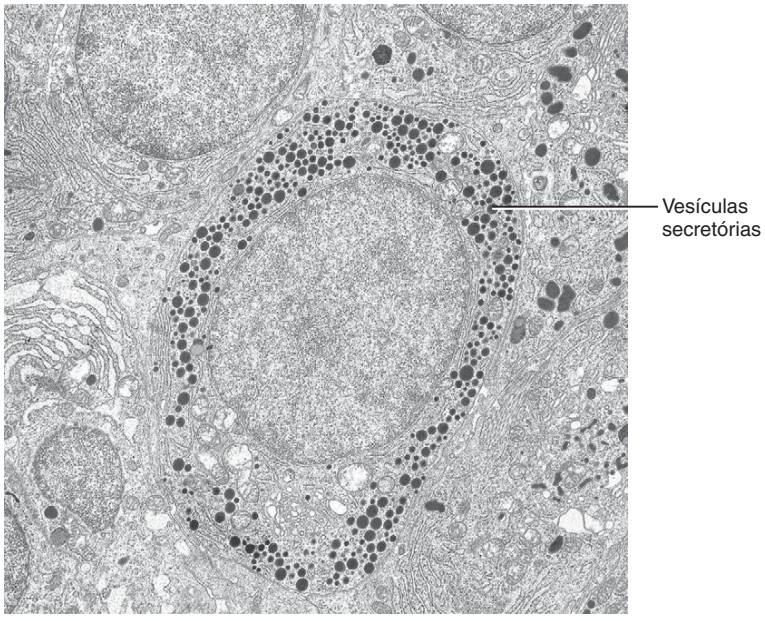


● **Figura 37-5.** Representação esquemática da síntese de um hormônio peptídeo. No núcleo, o transcrito primário do gene, uma molécula de RNA pré-mensageiro, é submetido à excisão dos íntrons, a união dos éxons, *capping* da extremidade 5′ e da cauda poli(A) na extremidade 3′. O RNA mensageiro maduro resultante entra no citoplasma, onde direciona a síntese de uma sequência de um pré-hormônio peptídeo nos ribossomos. Neste processo o sinal N-terminal é removido, e o pró-hormônio resultante é transferido vetorialmente para o retículo endoplasmático. O pró-hormônio é submetido a mais um processamento e ao empacotamento no complexo de Golgi. Após a clivagem final do pró-hormônio dentro dos grânulos, estes conterão o hormônio e os copeptídeos prontos para a secreção por exocitose.

são secretados em resposta a um estímulo por um mecanismo de **estímulo-secreção associado.** A exocitose regulada requer energia, Ca^{++}, um citoesqueleto intacto (microtúbulos, microfilamentos), e a presença de proteínas de cobertura que especificamente liberam as vesículas secretórias para a membrana celular. A ultraestrutura das células produtoras de hormônio proteico é caracterizada pela abundância de retículo endoplasmático rugoso e membranas do Golgi e pela presença de vesículas secretórias (Fig. 37-6).

Os hormônios proteicos/peptídeos são solúveis em fluidos corporais e, com notável exceção ao IGF-1 e ao hormônio de crescimento (GH), circulam no sangue predominantemente em uma forma livre, portanto apre-

● **Figura 37-6.** Ultraestrutura de uma célula produtora de hormônio proteico. Observar a presença de vesículas secretórias e retículo endoplasmático rugoso na célula secretora de hormônio proteico. (De Kierszenbaum AL: Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, 2nd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)



sentam meias-vidas biológicas curtas. Os hormônios proteicos são removidos do sangue principalmente por endocitose e degradação lisossomal dos complexos receptor de hormônio (ver a seguir). Muitos hormônios proteicos são pequenos o bastante para aparecer na urina em uma forma fisiologicamente ativa. Por exemplo, o hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH) estão presentes na urina.

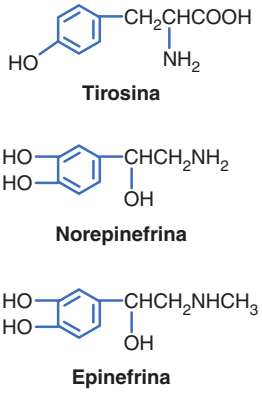
Proteínas/peptídeos são prontamente digeridas no trato gastrointestinal se administradas por via oral. Portanto, devem ser administradas por injeção ou, no caso de pequenos peptídeos, através da membrana mucosa (sublingual ou intranasal). Pelo fato de as proteínas/peptídeos não atravessarem prontamente as membranas celulares, elas sinalizam pelos receptores de membrana (Capítulo 3).

Catecolaminas

As catecolaminas são sintetizadas pela medula suprarrenal e pelos neurônios e incluem a **norepinefrina, epinefrina** e **dopamina** (Fig. 37-7). O produto hormonal primário da medula suprarrenal é a epinefrina e, em uma menor extensão, a norepinefrina. As catecolaminas obtêm sua especificidade por modificações enzimáticas do aminoácido tirosina e são estocadas em vesículas secretórias que fazem parte da via secretória regulada. São co-empacotadas com ATP, Ca^{++} e proteínas denominadas **cromograninas.** As cromograninas desempenham um papel na biogênese de vesículas secretórias e na organização de componentes dentro das vesículas. As catecolaminas são solúveis no sangue e circulam ou livres ou ligadas de forma fraca à albumina. Elas são similares aos hormônios proteicos/peptídeos no sentido de não atravessarem prontamente as membranas celulares, portanto produzem suas ações por meio de receptores de membrana. As catecolaminas apresentam meias-vidas biológicas curtas (1 a 2 minutos) e são primariamente removidas do sangue pela captura celular e por modificação enzimática.

Hormônios Esteroides

Os hormônios esteroides são produzidos pelo **córtex suprarrenal, ovários, testículos** e **placenta.** Os hormô-



● **Figura 37-7.** Estrutura das catecolaminas.

NO NÍVEL CELULAR

Hormônios bioativos são gerados de pró-hormônios por clivagem proteolítica do pró-hormônio pelas **pró-hormônio** (também chamadas de **pró-proteínas**) **convertases.** A família pró-proteína convertase inclui a h-furina, hPC1, hPC2, hPACE4 e hPLC. Estas enzimas são expressas de uma maneira específica para célula. Por exemplo, as células produtoras de insulina (células beta) das ilhotas pancreáticas expressam tanto PC1 quanto PC2. A insulina é produzida como pré-insulina, clivada em pró-insulina no retículo endoplasmático e empacotada nas vesículas secretórias como pró-insulina. Enquanto está na vesícula secretória, uma porção do centro da cadeia única (peptídeo [C] de conexão) é clivada sequencialmente pela PC1 e PC2. A vesícula secretória madura contém e secreta quantidades equimolares de insulina e peptídeo C. Às vezes os pró-hormônios contêm a sequência de vários hormônios. Por exemplo, a proteína pró-opiomelanocortina (POMC) contém as sequências de aminoácido do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e dos hormônios estimulantes do melanócito (MSHs). As células hipofisárias expressam apenas PC1 e liberam apenas ACTH como um peptídeo bioativo. Em contrapartida, certos tipos de célula neuronal e queratinócitos expressam tanto PC1 quanto PC2 e podem produzir MSHs. Também existem pró-hormônios, chamados de **poliproteínas,** que contêm múltiplas cópias do mesmo peptídeo bioativo. Por exemplo, a sequência para o hormônio liberador de tirotropina (TRH) é repetida seis vezes dentro da sequência pré-pró-TRH. Mutações raras em PC1 têm sido identificadas em humanos e são associadas a obesidade infantil extrema, defeitos na homeostase da glicose, baixos níveis de glicorticoides, perda de ciclos menstruais e hipogonadismo e problemas na função gastrointestinal.

NA CLÍNICA

As gonadotrofinas se referem aos hormônios da hipófise LH e FSH. Estes hormônios são heterodímeros que consistem em uma subunidade comum α e uma subunidade única β (Capítulo 40). A urina de mulheres em pós-menopausa é uma excelente fonte de gonadotrofinas porque os níveis séricos pós-menopausa de gonadotrofinas são altos como resultado da perda da retroalimentação negativa pelos esteroides ovarianos (Capítulo 43), e os hormônios são filtrados e excretados como moléculas intactas na urina. Uma terceira gonadotrofina é o hormônio placentário gonadotrofina coriônica humana (hCG; ver Capítulo 43). O hCG possui a mesma subunidade α comum e uma subunidade β hCG específica. O hCG é um hormônio extremamente estável, e os níveis de hCG no sangue dobram a cada 2 dias no primeiro trimestre de gestação. Portanto, os níveis urinários de hCG também aumentam rapidamente. Os **testes de gravidez** são baseados na detecção imunológica na urina da subunidade β específica para hCG como parte do heterodímero hCG intacto.

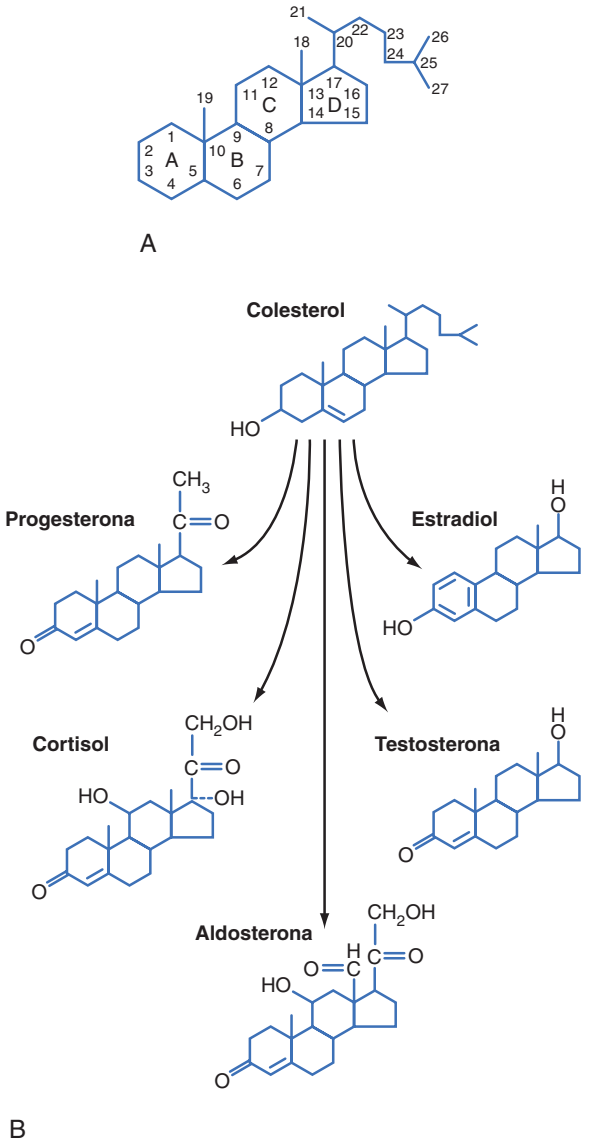
● Tabela 37-2. Hormônios Esteroides

Família	Número de Carbonos	Hormônio Específico	Sítio Primário de Síntese	Receptor Primário
Progestina	21	Progesterona	Ovário Placenta	Receptor de progesterona (PR)
Glicocorticoide	21	Cortisol Corticosterona	Córtex suprarrenal	Receptor de glicocorticoide (GR)
Mineralocorticoide	21	Aldosterona 11-Desoxicorticosterona	Córtex suprarrenal	Receptor de mineralocorticoide (MR)
Androgênio	19	Testosterona Di-hidrotestosterona	Testículos	Receptor de androgênio (AR)
Estrogênio	18	Estradiol-17β Estriol	Ovário Placenta	Receptor de estrogênio (ER)

nios esteroides destas glândulas são divididos em cinco categorias: **progestinas, mineralocorticoides, glicocorticoides, androgênios** e **estrogênios.** As progestinas e os corticoides são esteroides de 21 carbonos, enquanto os androgênios são esteroides de 19 carbonos e os estrogênios são esteroides de 18 carbonos (Tabela 37-2). Os hormônios esteroides também incluem o metabólito ativo da **vitamina D** (Capítulo 39), que é um secoesteroide (*i. e.*, um dos anéis tem uma conformação aberta).

Os hormônios esteroides são sintetizados por uma série de modificações enzimáticas do colesterol e possui um anel ciclopentanoper-hidrofenantreno (ou um derivado relacionado) como seu núcleo (Fig. 37-8). As modificações enzimáticas do colesterol são de três tipos em geral: hidroxilação, desidrogenação/redução e reações liase. O propósito destas modificações é produzir um derivado de colesterol que é único o suficiente para ser reconhecido por um receptor específico. Desta forma, a progestina se liga ao **receptor de progesterona (PR),** os mineralocorticoides se ligam ao **receptor de mineralocorticoide (MR),** os glicocorticoides se ligam ao **receptor de glicocorticoide (GR),** os androgênios se ligam ao **receptor de androgênio (AR),** os estrogênios se ligam ao **receptor de estrogênio (ER)** e o metabólito ativo de vitamina D se liga ao **receptor de vitamina D (VDR).** A complexidade da ação dos hormônios esteroides é aumentada pela expressão das múltiplas formas de cada receptor. Além disso, existe certo grau de inespecificidade entre os hormônios esteroides e os receptores aos quais se ligam. Por exemplo, os glicocorticoides se ligam ao MR com alta afinidade, e as progestinas, os glicocorticoides e os androgênios podem todos interagir com o PR, GR, e AR em algum grau. Como já discutido, os hormônios esteroides são hidrofóbicos e passam pelas membranas celulares facilmente. Portanto, os receptores de hormônios esteroides clássicos são localizados no ambiente intracelular e atuam regulando a expressão gênica. As evidências estão aumentando para a presença de receptores de hormônios esteroides na membrana plasmática e justamembrana que medeiam as ações rápidas e não genômicas dos hormônios esteroides.

Os **tipos celulares esteroidogênicos** são definidos como células que podem converter colesterol em pregnenolona, que é a primeira reação comum a todas as vias esteroidogênicas. As células esteroidogênicas apresentam alguma capacidade para a síntese do colesterol, mas frequentemente obtêm colesterol de lipoproteínas ricas em colesterol (lipoproteínas de baixa densidade



● Figura 37-8. A, Estrutura do colesterol, o precursor dos hormônios esteroides. **B,** Estrutura dos hormônios esteroides.

e lipoproteínas de alta densidade). A pregnenolona é então modificada por várias reações enzimáticas. Por causa de sua natureza hidrofóbica, os hormônios esteroides e precursores podem facilmente deixar a célula

esteroidogênica e desta forma não são estocadas. Portanto, a esteroidogênese é regulada no nível do consumo, estocagem e mobilização do colesterol e no nível da expressão gênica e atividade da enzima esteroidogênica. Os esteroides não são regulados no nível da secreção do hormônio pré-formado. Uma implicação clínica deste modo de secreção é que altos níveis dos precursores dos hormônios esteroides são facilmente liberados no sangue quando uma enzima esteroidogênica dentro de uma determinada via é inativa ou está ausente. A ultraestrutura das células esteroidogênicas é diferente das células secretoras de proteínas ou catecolaminas. As enzimas esteroidogênicas residem no interior da membrana mitocondrial ou da membrana do retículo endoplasmático liso. Desta forma, as células esteroidogênicas contêm alto teor de mitocôndrias e de retículo endoplasmático liso (Fig. 37-9). Estas células também contêm gotículas de lipídeo, que representam um estoque de ésteres de colesterol.

Uma característica importante da esteroidogênese é que os hormônios esteroides frequentemente sofrem modificações adicionais (além daquelas envolvidas na desativação e na excreção) após sua liberação da célula esteroidogênica original. Por exemplo, a síntese de estrogênio pelo ovário e pela placenta requer pelo menos dois tipos celulares para completar a conversão do colesterol em estrogênio. Isto significa que uma célula secreta o precursor e uma segunda célula converte o precursor em estrogênio ativo. Também existe uma **conversão periférica** considerável de hormônios esteroides ativos. Por exemplo, o testículo secreta pouco estrogênio. Entretanto, os tecidos adiposo, muscular e outros expressam a enzima para a conversão da testosterona (um androgênio potente) em estradiol-17β (um estrogênio potente). Desta forma, a produção total do "hormônio esteroide X" é equivalente à soma da secreção do "hormônio esteroide X" por um tipo de célula esteroidogênica e a conversão periférica de outros esteroides no "hormônio esteroide X" (Fig. 37-10). A conversão periférica pode produzir (1) uma classe de hormônio mais ativa, mas similar (p. ex., conversão de 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D); (2) um hormônio menos ativo que pode ser reversivamente ativado por outro tecido (p. ex., conversão de cortisol em cortisona no rim, seguida pela conversão da cortisona em cortisol no tecido adiposo abdominal); ou (3) uma classe diferente de hormônio (p. ex., conversão de testosterona em estrogênio). A conversão periférica de esteroides desempenha um papel importante em vários distúrbios endócrinos (Capítulos 42 e 43).

Por causa de sua natureza apolar, os hormônios esteroides não são prontamente solúveis no sangue. Portanto os hormônios esteroides circulam ligados a **proteínas de transporte,** incluindo a albumina, mas também as proteínas específicas de transporte **globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG)** e **globulina de ligação a corticoesteroides (CBG)** (ver a seguir). A excreção de hormônios pelo corpo tipicamente envolve modificações de inativação seguidas pela **conjugação com glucuronida ou sulfato** no fígado. Estas modificações aumentam a solubilidade em água do esteroide e diminuem sua afinidade por proteínas de transporte, desse modo permitindo ao hormônio esteroide inativado ser excretado pelo rim. Os compostos esteroides são absorvidos muito prontamente no trato gastrointestinal e podem desse modo ser administrados por via oral.

Iodotironinas

Os hormônios tireoideos são iodotironinas (Fig. 37-11) que são produzidas pela associação de resíduos de tirosina iodados ligados por uma ligação éter. Sua especificidade é determinada pela estrutura da tironina, assim como por onde a tironina é iodinada. Os hormônios tireoideos atravessam as membranas celulares tanto por difusão quanto por sistemas de transporte. Eles são estocados no ambiente extracelular da tireoide como parte integral da molécula glicoproteica tireoglobulina. Os hormônios tireoideos são pouco solúveis no sangue e fluidos aquosos e são transportados no sangue ligados (> 99%) a proteínas séricas de ligação. A

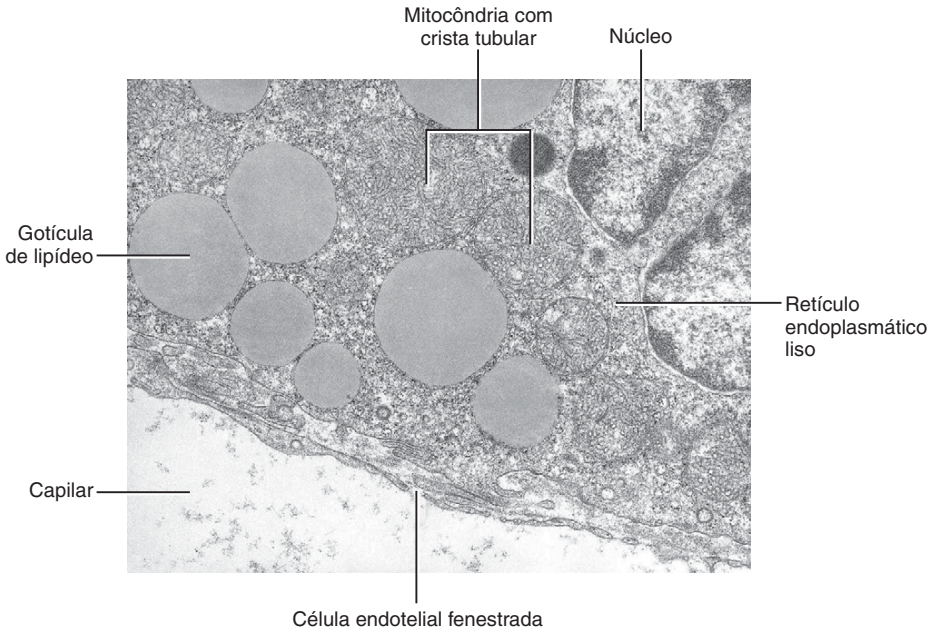
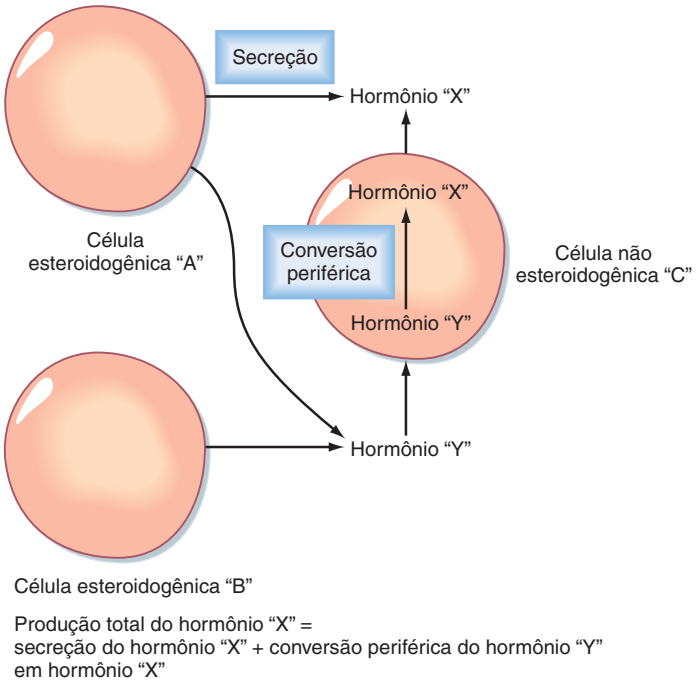
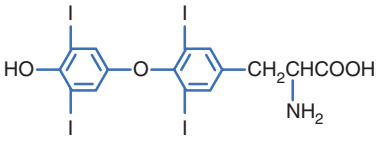


Figura 37-9. Ultraestrutura de uma célula esteroidogênica. Observar a abundância de gotículas de lipídeos, retículo endoplasmático liso e mitocôndria com crista tubular. (De Kierszenbaum AL: Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, 2nd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

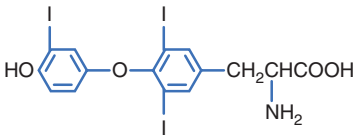


● **Figura 37-10.** Conversão periférica de hormônios esteroides.

principal proteína de transporte é a **globulina de ligação a hormônio tireoideo** (TBG). Os hormônios tireoideos apresentam uma meia-vida longa ($t_{1/2}$; tiroxina [T_4] = 7 dias; triiodotironina [T_3] = 18 horas). Os hormônios tireoideos são similares aos hormônios esteroides porque o **receptor do hormônio tireoideo (TR)** é intracelular e atua como um fator de transcrição. De fato, o TR pertence à mesma família gênica que inclui os receptores de hormônios esteroides e VDR. Os hormônios tireoideos podem ser administrados oralmente, e hormônio suficiente pode ser absorvido intacto e representar um modo eficiente de terapia.



3,5,3′5′-Tetraiodotironina (tiroxina ou T_4)



3,5,3′-Triiodotironina (T_3)

● **Figura 37-11.** Estrutura dos hormônios da tireoide, que são tironinas iodinadas.

TRANSPORTE DE HORMÔNIOS NA CIRCULAÇÃO

Uma fração significativa de hormônios esteroides e tireoideos é transportada no sangue ligada a proteínas plasmáticas que são produzidas de forma regulada pelo fígado. Os hormônios proteicos e polipeptídeos geralmente são transportados livres no sangue. As concentrações de hormônio ligado (HP), hormônio livre (H) e proteínas plasmáticas de transporte (P) são equilibradas. Se os níveis de hormônio livre caem, as proteínas de transporte liberarão hormônio. Esta relação pode ser expressa como

● **Equação 37-1**

$$[H] \times [P] = [HP] \textit{ ou } K = [H] \times [P]/[HP]$$

onde K é a constante de dissociação.

O hormônio livre é a forma biologicamente ativa para a ação no órgão-alvo, controle da retroalimentação e depuração pelo consumo e metabolismo celular. Portanto, quando se avalia o estado hormonal, deve-se às vezes determinar os níveis de hormônio livre ao invés de apenas os níveis de hormônio total. Isto é particularmente importante porque as próprias proteínas transportadoras de hormônios são reguladas por estados endócrinos alterados ou de doença.

A ligação a proteína serve para diversos propósitos. Ela prolonga a $t_{1/2}$ do hormônio. Muitos hormônios atravessam as membranas celulares rapidamente e podem ou entrar nas células ou ser excretados pelo rim onde não se ligam a proteínas. Os hormônios ligados representam uma "reserva" de hormônio e como tal podem servir para "proteger" contra mudanças agudas na secreção hormonal. Alguns hormônios, como os esteroides, são pouco solúveis no sangue, e a ligação a proteínas facilita seu transporte.

RESPOSTAS CELULARES AOS HORMÔNIOS

Os hormônios também são denominados como **ligantes,** no contexto da ligação ligante-receptor, e como **agonistas,** na qual sua ligação ao receptor é transformada em reposta celular. Os **antagonistas** dos receptores tipica-

mente se ligam ao receptor e o travam em um estado inativo, incapaz de induzir a resposta celular. A perda ou a inativação de um receptor resulta em **resistência hormonal.** A ativação constitutiva de um receptor leva à ativação de processos celulares desregulados e independentes de hormônios.

Os hormônios essencialmente regulam todos os aspectos principais da função celular em todo o sistema de órgãos. Os hormônios controlam o crescimento das células, fundamentalmente determinando seu tamanho e competência para a divisão celular. Os hormônios regulam a diferenciação das células e sua capacidade de sobreviver ou entrar em morte celular programada. Eles influenciam o metabolismo celular, a composição iônica dos fluidos corporais e o potencial de membrana celular. Os hormônios orquestram vários complexos eventos associados ao citoesqueleto, incluindo a forma celular, migração, divisão, exocitose, reciclagem/endocitose e adesão célula-célula e célula-matriz. Os hormônios regulam a expressão e a função das proteínas citosólicas e de membrana, e um hormônio específico pode determinar o nível do seu próprio receptor ou dos receptores de outros hormônios.

Embora os hormônios possam exercer um controle coordenado e pleiotrópico de múltiplos aspectos da função celular, um dado hormônio não regula toda a função em todo o tipo celular. Em vez disso, um único hormônio controla um subgrupo de funções celulares apenas nos tipos celulares que expressam receptores para aquele hormônio. Desta forma, a expressão seletiva do receptor determina que célula responderá a um dado hormônio. Além disso, o estado diferenciado de uma célula determinará como ela responderá a um hormônio. Desta forma, a especificidade das respostas hormonais reside na estrutura do hormônio em si, do receptor do hormônio e do tipo celular no qual o receptor é expresso. As concentrações séricas do hormônio tipicamente são baixíssimas (10^{-11} a 10^{-9} M). Portanto, um receptor deve apresentar uma alta afinidade, assim como especificidade, para seu hormônio cognato.

Como a ligação hormônio-receptor é transformada em uma resposta celular? O hormônio ligado a um receptor induz a mudanças conformacionais no receptor. Isto é chamado de **sinal.** O sinal é transformado em ativação de um ou mais **mensageiros intracelulares.** As moléculas de mensagem então se ligam a **proteínas efetoras**, que por sua vez modificam funções celulares específicas. A combinação da ligação hormônio-receptor (sinal), ativação de mensageiros (transformação) e a regulação de uma ou mais proteínas efetoras é chamada de **via de transdução de sinal** (também chamada simplesmente de **via de sinalização**), e o resultado final é chamado de **resposta celular.** As vias de sinalização geralmente são caracterizadas por:

1. Passos múltiplos e hierárquicos nos quais as proteínas efetoras "abaixo" são dependentes e direcionadas por receptores "acima", transdutores e proteínas efetoras. Isto significa que a perda ou inativação de um ou mais componentes dentro da via leva a uma resistência geral ao hormônio, enquanto a ativação constitutiva ou a superexpressão dos componentes podem guiar a via de uma forma desregulada.
2. Amplificação da ligação hormônio-receptor inicial. A amplificação pode ser tão grande que a resposta máxima a um hormônio é obtida com a ligação do hormônio a uma pequena porcentagem de receptores.
3. Ativação de múltiplas vias, ou pelo menos regulação de múltiplas funções celulares, de um evento de ligação hormônio-receptor. Por exemplo, a ligação de insulina ao seu receptor ativa três vias de sinalização separadas. Mesmo em vias bastante simples (p. ex., ativação por glucagon da adenilato ciclase), eventos anteriores divergentes permitem a regulação de múltiplas funções (p. ex., ativação pós-traducional do glicogênio fosforilase e elevação da transcrição gênica de fosfoenolpiruvato carboxicinase [PEPCK]).
4. Antagonismo por reações constitutivas e de regulação da retroalimentação negativa. Isto significa que um sinal é amortecido ou terminado (ou ambos) por reações opostas e a perda ou o ganho de funções por componentes opostos podem causar ativação independente do hormônio de uma via específica, ou resistência ao hormônio.

Como discutido no Capítulo 3, os hormônios sinalizam para as células através da membrana ou de receptores intracelulares. Os receptores de membrana possuem efeitos rápidos nos processos celulares (p. ex., atividade enzimática, arranjo do citoesqueleto) que são independentes da síntese de uma nova proteína. Os receptores de membrana também podem rapidamente regular a expressão gênica por meio de cinases móveis (p. ex., PKA, MAPKs) ou de fatores de transcrição móveis (p. ex., STATs, Smads). Os hormônios esteroides apresentam

NA CLÍNICA

Doenças endócrinas podem ser classificadas como hiperfunção ou hipofunção de uma via hormonal específica. A hipofunção pode ser causada pela ausência do hormônio ativo ou por **resistência ao hormônio** como resultado de inativação dos receptores hormonais ou defeitos pós-receptor. A **síndrome da feminilização testicular** é uma forma drástica de resistência hormonal na qual o receptor de androgênio é mutado e não pode ser ativado pelos androgênios. Em pacientes nos quais o diagnóstico não é realizado antes da puberdade, o testículo se torna hiperestimulado por causa da anulação da retroalimentação negativa entre o testículo e a glândula hipófise. Os níveis aumentados de androgênio não têm efeito biológico direto como resultado do defeito no receptor. Entretanto, os androgênios são perifericamente convertidos em estrogênios. Desta forma, indivíduos que são geneticamente do sexo masculino (*i. e.*, 46,XY) apresentam um fenótipo externo fortemente feminilizado, uma identidade sexual feminina, e em geral uma preferência sexual pelo sexo masculino (*i. e.*, identidade sexual relativamente heterossexual). O tratamento envolve a remoção dos testículos hiperestimulados (que residem no abdome e representam um risco para câncer), terapia de reposição de estrogênios, orientação para o paciente e, se for o caso, para o parceiro/cônjuge no intuito de abordar a infertilidade e o sofrimento social/psicológico.

efeitos lentos e de longo prazo que envolvem o remodelamento da cromatina e mudanças na expressão gênica. Evidências crescentes também apontam para efeitos rápidos e não genômicos dos hormônios esteroides, mas estas vias ainda estão sendo elucidadas.

A presença de um receptor funcional é um requisito absoluto para a ação hormonal, e a perda de um receptor essencialmente produz os mesmos sintomas que a perda de hormônio. Além do receptor, existem vias bastante complexas envolvendo vários mensageiros intracelulares e proteínas efetoras. Portanto, doenças endócrinas podem surgir da expressão ou atividade anormal, ou ambos, de qualquer um destes componentes da via de transdução de sinal. Finalmente, os sinais hormonais podem ser encerrados de várias maneiras, incluindo a internalização do hormônio/receptor, fosforilação/desfosforilação, destruição proteossomal do receptor e geração de inibidores de retroalimentação.

CONCEITOS-CHAVE

1. A sinalização endócrina envolve (1) a secreção regulada de uma molécula de sinalização extracelular, chamada de hormônio, no fluido extracelular; (2) a difusão do hormônio na vasculatura e na circulação através do corpo; e (3) difusão do hormônio para fora do compartimento vascular no espaço extracelular e ligação a um receptor específico dentro das células de um órgão-alvo.
2. O sistema endócrino é composto do pâncreas endócrino, das glândulas paratireoides, da glândula hipófise, da glândula tireoide, das glândulas suprarrenais e das gônadas (testículos e ovários).
3. A retroalimentação negativa representa um mecanismo importante de controle que confere estabilidade nos sistemas endócrinos. Os ritmos hormonais são impostos nas alças de retroalimentação negativa.
4. Hormônios proteicos/peptídeos são produzidos nos ribossomos e estocados nas células endócrinas em grânulos secretórios ligados à membrana. Eles em geral não atravessam as membranas celulares prontamente e atuam por meio de receptores associados à membrana.
5. As catecolaminas são sintetizadas no citosol e nos grânulos secretórios e não atravessam prontamente as membranas celulares. Elas atuam por meio de receptores associados à membrana.
6. Os hormônios esteroides não são estocados em tecidos e geralmente atravessam as membranas celulares relativamente rápido. Eles atuam por meio de receptores intracelulares.
7. Os hormônios tireoideos são sintetizados nas células foliculares e estocados no coloide folicular como tireoglobulina. Eles atravessam as membranas celulares e se associam a receptores nucleares.
8. Alguns hormônios atuam por meio de receptores de membrana, com suas respostas sendo mediadas por sistemas de proteínas G associadas (adenilato ciclase e fosfatidilinositol), cálcio-calmodulina, receptor contendo tirosinocinase, sistemas de tirosinocinase associadas, ou receptor de serina/tirosinocinase.
9. Outros hormônios se ligam a receptores nucleares e atuam pela regulação direta da transcrição gênica.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 38

Regulação Hormonal do Metabolismo Energético

Este capítulo aborda o papel dos hormônios na manutenção de um suprimento de energia constante para as células no corpo durante os períodos digestivos e interdigestivos e durante o jejum e o exercício

PANORAMA DO METABOLISMO ENERGÉTICO

Adenosina Trifosfato

As células trabalham continuamente para manter sua integridade e seu ambiente interno, responder a estímulos e realizar suas diferentes funções (Fig. 38-1). A quantidade absoluta mínima de gasto de energia é chamada de taxa metabólica basal (BMR) ou taxa metabólica em repouso (RMR).

Em um adulto, outras formas de gasto de energia envolvem

1. Ingestão de alimento. Isto causa um pequeno aumento obrigatório no gasto de energia, relacionado à termogênese induzida pela dieta.
2. Termogênese sem tremor. Isto se refere à energia gasta para produzir calor, ou de uma forma obrigatória para manter um estado termoneutro constante ou de uma forma facultativa quando um indivíduo é agudamente exposto ao frio. Todos os tecidos contribuem no processo termogenético obrigatório.
3. Atividade física espontânea inconsciente como "tique".
4. Trabalho ocupacional e exercício específico (Tabela 38-1), que variam muito entre os indivíduos, assim como entre dias e entre estações. O trabalho e o exercício geram a maior necessidade para as variações na ingestão calórica diária, desta forma destacando a importância dos armazenamentos de energia como proteção de discrepâncias temporárias entre a produção e o consumo de energia.

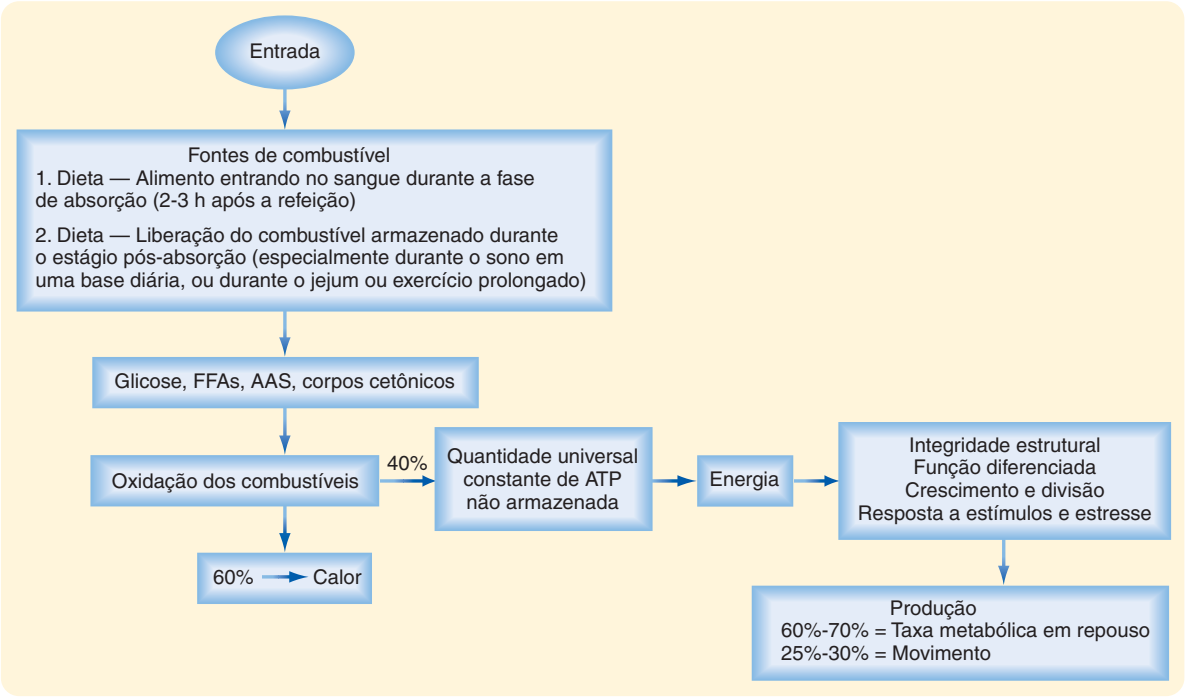
De uma média total diária de gasto de 2.300 kcal (9.700 kJ) em um adulto sedentário, o metabolismo basal responde por 60% a 70%, a termogênese da dieta e a obrigatória por 5% a 15%, e a atividade física espontânea por 20% a 30%. Um adicional de 4.000 kcal pode ser gasto no trabalho físico diário. Durante pequenos períodos de exercício ocupacional e recreacional, o gasto de energia pode aumentar mais de dez vezes sobre os níveis basais. Mudanças transitórias ou de longa duração na fisiologia de um indivíduo, incluindo gestação, crescimento e envelhecimento, ou infecção e câncer, alteram significativamente as demandas de energia.

As células obtêm sua energia para realizar este trabalho principalmente do **ATP,** que não é armazenado. Desta forma, as células precisam de um fornecimento contínuo de ATP ao ponto que humanos sintetizam cerca de metade do seu próprio peso em ATP diariamente. Isto é feito pela oxidação de glicose, ácidos graxos livres (FFAs), aminoácidos (AAs) e corpos cetônicos. Em média, o processo de oxidação de combustíveis para formar ATP é 40% eficiente, com 60% de perda na forma de calor (Fig. 38-1). Como os combustíveis originalmente são obtidos na dieta — os humanos precisam se alimentar para permanecer vivos. Normalmente, as pessoas comem de forma intermitente. Consequentemente, o uso e a distribuição dos combustíveis mudam durante todo o tempo.

Fases Metabólicas

Em geral, existem quatro fases metabólicas (Fig. 38-1): (1) a fase **digestiva** ou **absortiva,** que ocorre durante as 2 a 3 horas que demoram para digerir uma única refeição; (2) a fase **interdigestiva** ou **pós-absortiva,** que normalmente ocorre entre as refeições; (3) **jejum,** que ocorre mais entre a última refeição antes de dormir e o café-da-manhã (de fato, os médicos se referem a um valor sanguíneo como "jejum", por exemplo, "glicose sanguínea em jejum", se o paciente parar de se alimentar após a meia-noite e tiver uma amostra de sangue retirada por volta de oito horas da manhã; jejum e fome prolongados são formas extremas de jejum); e (4) **exercício extenuante** ou trabalho físico, que em geral impõe uma demanda energética intensa por um período relativamente curto (p. ex., 1 hora).

Uma característica central da utilização de diferentes nutrientes é a natureza das necessidades e capacidades específicas da célula. Células com ausência ou poucas mitocôndrias não podem utilizar AAs e FFAs para obter energia, mas devem depender completamente da glicólise anaeróbica (ver a seguir). O cérebro, que responde continuamente por cerca de 20% do consumo de O_2, não pode acessar de forma eficiente os FFAs para obter energia. O cérebro converte a maioria dos seus AAs em neurotransmissores ao invés de oxidá-los para obter energia. Isto significa que o cérebro e alguns outros tecidos são usuários obrigatórios de glicose. Em outras palavras, a função do cérebro é criticamente dependente dos níveis circulantes de glicose no sangue, tanto quanto do fornecimento contínuo de O_2. Uma queda aguda nos níveis de glicose sanguínea para menos de 50 mg/100 mL (*i. e.*, **hipoglicemia**) leva a um prejuízo nas funções do sistema nervoso central, incluindo visão, cognição e coordenação muscular, assim como letargia e fraqueza (Fig. 38-2). Uma hipoglicemia severa pode em último caso levar ao coma e à morte. Desta forma, o principal papel dos hormônios envolvidos na homeos-



● **Figura 38-1.** Panorama do metabolismo energético.

● **Tabela 38-1. Estimativas do Gasto de Energia em Adultos**

Atividade	Gasto Calórico (kcal/min)
Basal	1,1
Sentado	1,8
Caminhada, 4 km/h	4,3
Caminhada, 6,5 km/h	8,2
Subir escadas	9,0
Natação	10,9
Ciclismo, 21 km/h	11,1
Trabalho doméstico	2-4,5
Trabalho em fábrica	2-6
Agricultura	4-6
Comércio de imóveis	4-9

Dados de Kotte FJ. In Altman PL (ed): Metabolism. Bethesda, MD, Federation of American Society for Experimental Biology, 1968.

tase metabólica é manter os níveis de glicose sanguínea acima de 60 mg/100 mL. Em contrapartida, é importante que os níveis de glicose no sangue durante o jejum permaneçam abaixo de 110 mg/100 mL. Na verdade, as complicações associadas ao diabetes melito mal controlado demonstraram não apenas que a glicose no sangue demasiadamente baixa é incompatível com a vida, mas também que muita glicose no sangue impõe vários estresses à função celular, aumenta a morbidade e reduz a vida (Fig. 38-2).

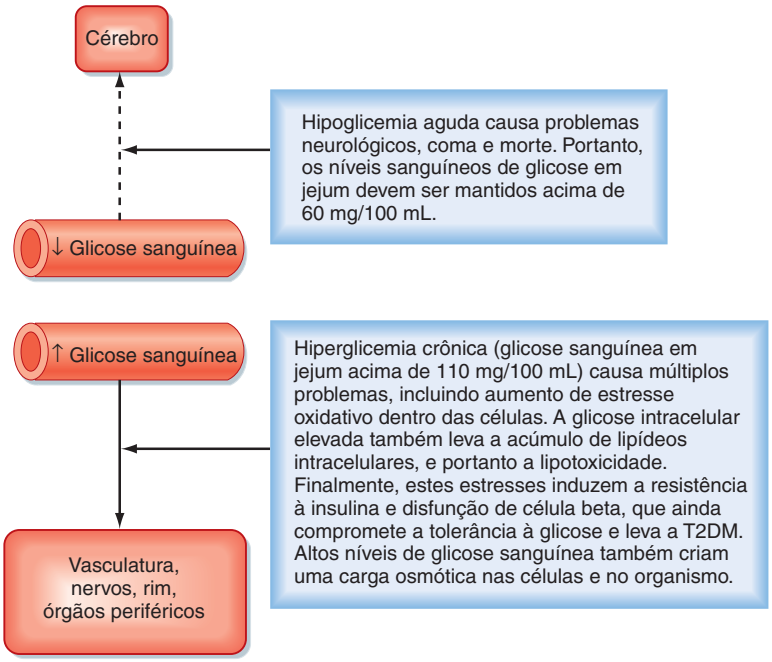
Dessa forma, um balanço deve ser atingido no qual um consumo calórico descontínuo é combinado com a utilização ou armazenamento de substratos de energia como solicitado por uma demanda de energia sempre presente, mas flutuante. Este balanço é obtido pela ativação e inativação diferencial de vias metabólicas seletivas durante o estado de alimentação (*i. e.*, durante o excedente calórico) *versus* durante o período interdigestivo, jejum prolongado, ou exercício (*i. e.*, durante o déficit calórico). De forma importante, todos os órgãos e tecidos não podem simplesmente transportar glicose do sangue e oxidá-la na mesma extensão em todos os momentos. Nas seções seguintes revisaremos de maneira breve as vias metabólicas primárias envolvidas na utilização e armazenamento de glicose, FFAs e AAs. Discutiremos também um combustível não alimentar, os corpos cetônicos, que são produzidos pelo fígado para o uso por outros órgãos durante o jejum.

SÍNTESE DE ATP

Produzindo ATP de Carboidratos

O ATP é gerado pela oxidação de carboidratos, FFAs e AAs. O carboidrato primário utilizado pelas células é a **glicose** monossacarídeo de seis carbonos (hexose). Três fases principais estão envolvidas no processo de oxidação da glicose em toda a sua extensão: (1) transporte e retenção da glicose dentro da célula; (2) **glicólise** (*i. e.*, quebra [lise] da molécula de glicose de seis carbonos [glico]) para as moléculas de três carbonos piruvato (aeróbico) ou lactato (anaeróbico); e (3) o **ciclo do ácido tricarboxílico (TCA),** que ocorre na matriz mitocondrial interna muito próxima aos componentes da cadeia de transporte de elétrons, e a **fosforilação oxidativa.**

Na primeira fase (Fig. 38-3), a glicose é transportada através da membrana celular por facilitadores de transporte de glicose bidirecional chamados de **GLUTs.** Uma vez dentro da célula, a glucose é impedida de sair pela fosforilação em **glicose-6-fosfato (G6P).** Esta fosforila-



● **Figura 38-2.** Importância da manutenção da glicose sanguínea dentro da variação normal. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

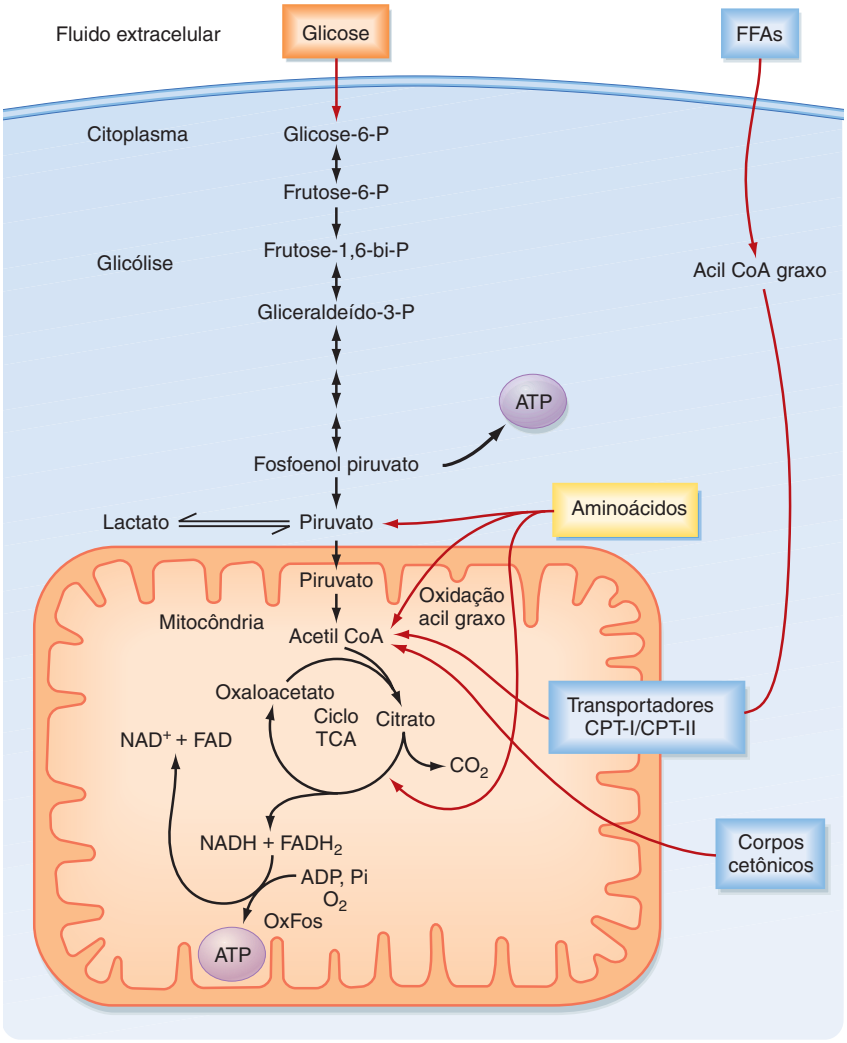
NO NÍVEL CELULAR

A glicose é uma molécula hidrofílica e, como tal, não pode se difundir através das membranas celulares. As duas famílias de transportadores de glicose são os cotransportadores de sódio-glicose (SGLTs) e os transportadores GLUT de difusão facilitada. Os SGLTs são localizados nas membranas apicais do epitélio simples (intestino e túbulos proximais do rim) e estão envolvidos no transporte transepitelial de glicose. Os GLUTs promovem o transporte transmembrana de glicose independente de sódio por difusão facilitada. O **GLUT1** e o **GLUT3** são amplamente expressos e são transportadores de alta afinidade e baixa capacidade. Estas isoformas de GLUT são ligadas a **hexocinases** de alta afinidade. As hexocinases fosforilam a glicose para formar glicose-6-fosfato (G6P). Pelo fato de a G6P não se ligar a GLUTs, a G6P não pode deixar a célula. Consequentemente, a reação da hexocinase compromete a glicose a vias metabólicas. O **GLUT2** é uma isoforma de baixa afinidade e alta capacidade expressa no fígado, célula beta da ilhota pancreática, e lado basolateral das células intestinais e do túbulo renal. No fígado e nas células beta, o GLUT2 é associado a uma isoforma de hexocinase de baixa afinidade chamada de **glicocinase.** O GLUT2 e a glicocinase desempenham papéis fundamentais durante a fase digestiva, quando os níveis de glicose sanguínea são altos. A expressão e a localização na membrana de GLUT1, GLUT2 e GLUT3 são independentes de insulina. Em contrapartida, o **GLUT4** é um **GLUT dependente de insulina** que é expresso primariamente no músculo esquelético e no tecido adiposo. Ele é encontrado nas membranas das vesículas citoplasmáticas. Em resposta à sinalização por insulina, o GLUT4 é inserido na membrana plasmática. O GLUT4 desempenha um papel central na **"tolerância à glicose",** que é a capacidade da insulina em prevenir aumentos excessivos na glicose sanguínea durante e após uma refeição. No músculo, o GLUT4 é associado à atividade das hexocinases I e II. A expressão do gene da hexocinase II é rapidamente aumentada pela insulina. Desta forma, a insulina promove o consumo de glicose pelo músculo e sua rápida fosforilação em G6P.

ção é catalisada por **hexocinases**. A hexocinase, que é expressa no fígado e nas células beta pancreáticas, possui baixa afinidade por glicose e é denominada **glicocinase.**

A segunda fase envolve a **glicólise** (Fig. 38-3), que ocorre no citoplasma. A glicólise fornece uma rede de produção de 2 mol de ATP/mol de glicose enquanto consome o cofator NAD^+ reduzindo-o a NADH. Na presença de uma forte fosforilação oxidativa (relativa à taxa de glicólise), o NADH é convertido de volta em NAD^+ de uma forma dependente de O_2, e o piruvato é o produto primário da glicólise (glicólise oxidativa). Se as células apresentarem ausência ou poucas mitocôndrias (p. ex., eritrócitos, lente do olho), a fosforilação oxidativa não pode ser realizada e utilizada para oxidar o NADH de volta em NAD^+. Neste caso, a célula regenera o NAD^+ pela redução do piruvato em lactato pelo processo de glicólise anaeróbica.

Durante o terceiro processo (Fig. 38-3), o piruvato entra na mitocôndria e é convertido em acetil coenzima A (acetil CoA). A acetil CoA é então metabolizada no **ciclo TCA** e no processo intimamente associado de



● **Figura 38-3.** ATP é produzida de glicose, AAs, FFAs e corpos cetônicos. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

fosforilação oxidativa via **cadeia transportadora de elétrons.** Este segundo estágio de oxidação produz quase 20 vezes mais ATP do que a glicólise. Desta forma, o ciclo TCA e a fosforilação oxidativa são meios muito eficientes de geração de ATP da glicose. Entretanto, O_2 molecular é necessário. Este é o motivo pelo qual os humanos precisam respirar ar, e a fosforilação oxidativa pode prosseguir tão rápido quanto os sistemas respiratório e cardiovascular puderem entregar O_2 aos tecidos. Portanto, mesmo tecidos com mitocôndrias dependem da glicólise anaeróbica para algumas necessidades. O processo de fosforilação oxidativa também é o principal colaborador para a geração de **espécies de oxigênio reativo (ROS),** que impõe o estresso oxidativo que é prejudicial à célula.

Produzindo ATP de Ácidos Graxos Livres

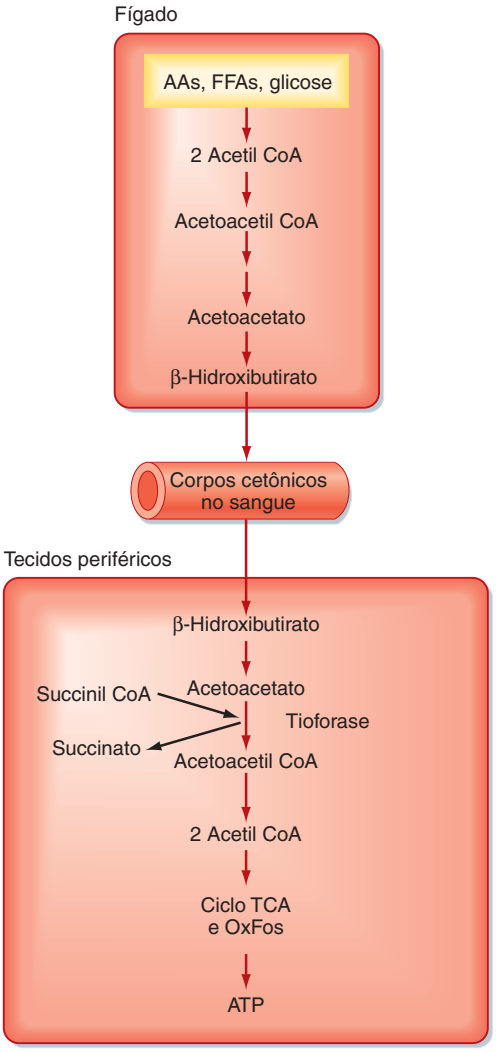
Os outros dois substratos energéticos, FFAs e AAs, evitam a glicólise e em último caso entram no ciclo TCA/fosforilação oxidativa como piruvato, acetil CoA, ou componentes diferentes do ciclo TCA. Os FFAs são liberados do tecido adiposo por lipólise e circulam no sangue ligados a albumina sérica. Proteínas de transporte então translocam os FFAs para dentro das células. Os FFAs são metabolizados na mitocôndria por processo repetitivo e cíclico de β **oxidação** (Fig. 38-3). Isto requer o transporte dos FFAs para dentro da matriz mitocondrial interna pelo sistema de transportadores **carnitina palmitoiltransferase** (**CPT-I** e **CPT-II**). Cada ciclo de β oxidação remove duas unidades de carbono por vez das cadeias de FFA e gera uma molécula de acetil CoA, que é oxidada pelo ciclo TCA e de fosforilação oxidativa. Além da geração de acetil CoA, cada ciclo de β oxidação gera uma molécula de $FADH_2$ e uma de NADH, desse modo produzindo até 17 moléculas de ATP pela fosforilação oxidativa. Desta forma, os FFAs são uma fonte mais eficiente de armazenamento de energia do que os carboidratos no sentido de que a célula pode obter mais ATPs por carbono dos FFAs do que da glicose.

Produzindo ATP de Aminoácidos

Os AAs também podem ser oxidados após a transaminação (transferência do seu grupo amino para outra molécula). O esqueleto de carbono dos AAs convergem no ciclo TCA para a conversão em intermediários, incluindo piruvato, acetil CoA, α-cetoglutarato, succinil CoA, fumarato e oxaloacetato (Fig. 38-3). O grupo amino dos AAs pode dar origem à amônia, uma substância altamente tóxica. Desta forma, o uso dos AAs para obter energia deve ser associado ao ciclo da ureia no fígado, que converte amônia em ureia.

Produzindo ATP de Corpos Cetônicos

Os corpos cetônicos são moléculas de quatro carbonos que incluem o **acetoacetato** e o **β-hidroxibutirato.** Os corpos cetônicos não existem na dieta em níveis significativos, como acontece com os carboidratos, gorduras e AAs. Ao invés disso, os corpos cetônicos representam uma quarta classe de combustível que é sintetizada de acetil CoA no fígado e exportada para a corrente sanguínea para a utilização em outros órgãos. Os tecidos extra-hepáticos convertem os corpos cetônicos de volta em acetil CoA pela utilização de succinil CoA como doador de CoA e da enzima **tioforase** (Fig. 38-4). O fígado não possui tioforase e desta forma não pode utilizar os corpos cetônicos para suas próprias necessidades energéticas.



● **Figura 38-4.** Produção dos corpos cetônicos no fígado e sua utilização pelos tecidos periféricos. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

FORMAS DE ARMAZENAMENTO DE ENERGIA

Glicogênio

Em geral, os nutrientes são armazenados durante o estado de alimentação. A glicose pode ser armazenada como **glicogênio,** que é um polímero grande de moléculas de glicose. Uma vez que a glicose é aprisionada na célula com G6P, ela pode ser convertida em glicose-1-fosfato, que é então adicionada às cadeias de glicogênio por duas reações repetidas. A principal enzima regulada da glicogênese é a **glicogênio sintase** (Fig. 38-5).

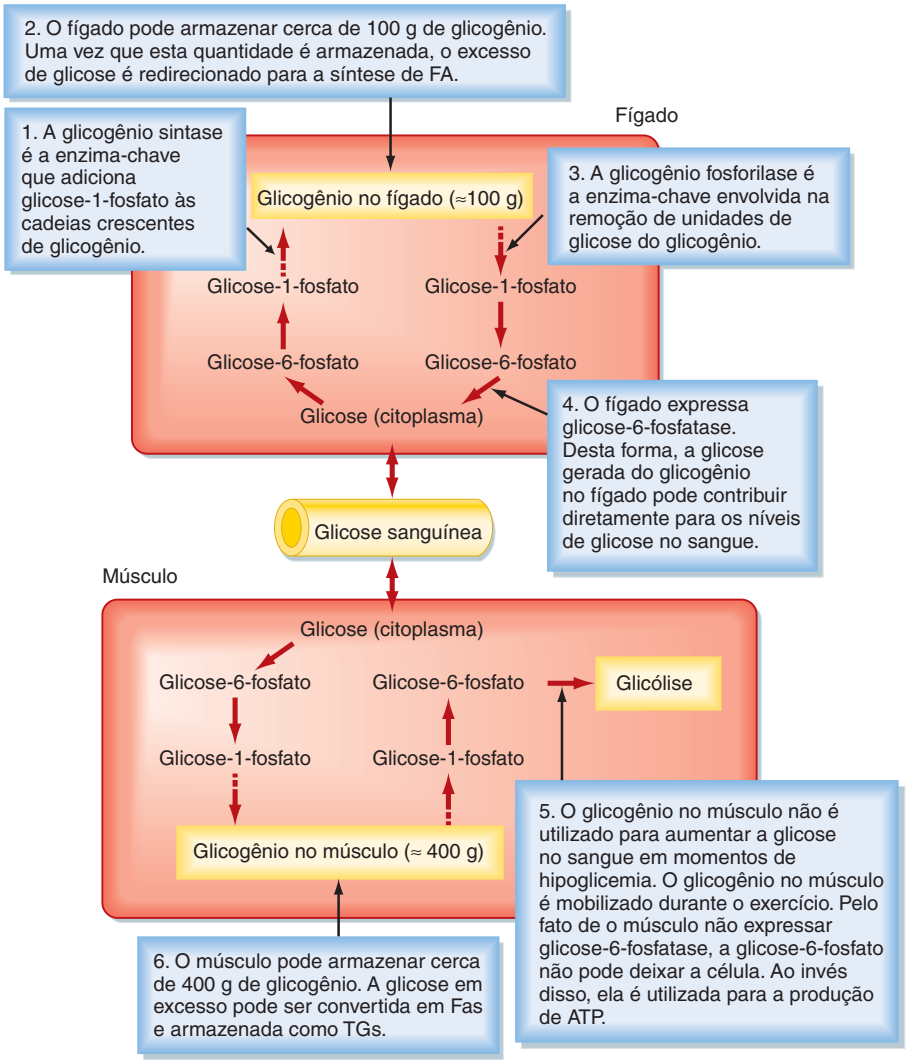
Durante o período interdigestivo, unidades individuais de glicose podem ser clivadas do glicogênio e metabolizadas de volta em G6P (Fig. 38-5). A principal enzima da glicogenólise é chamada de **glicogênio fosforilase.** No fígado, o G6P ainda pode ser convertido em glicose pela **glicose-6-fosfatase (G6Pase),** e a glicose que é gerada pode ser transportada para fora da célula pelo transportador GLUT2 bidirecional. Desta forma, o glicogênio do fígado pode contribuir diretamente para os níveis de glicose sanguínea. O músculo não expressa G6Pase, então a glicogenólise é ligada à glicólise intramiocelular. O glicogênio muscular pode contribuir apenas indiretamente para a glicose sanguínea. A glicólise muscular gera lactato, que é convertido de volta em glicose pelo fígado pelo processo de gliconeogênese (ver a seguir).

Triglicerídeo

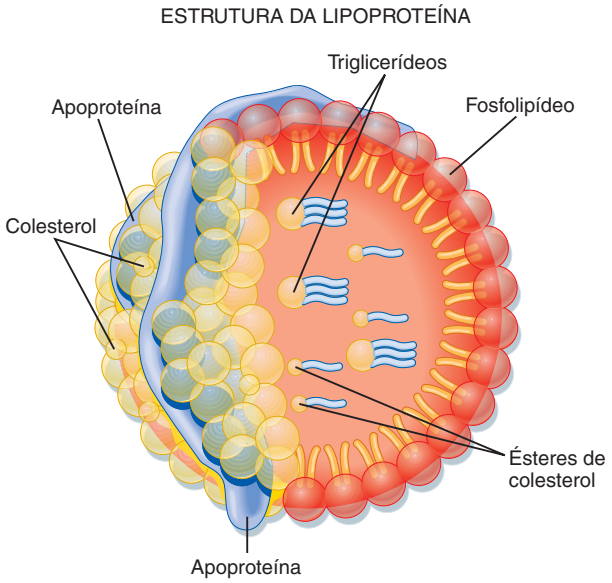
O **triglicerídeo (TG)** representa a forma de armazenagem do lipídeo nutriente (p. ex., FFAs). O TG é obtido da dieta ou sintetizado endogenamente pelo fígado diante de um estresse calórico. Cada molécula de TG é composta por três cadeias de ácidos graxos em ligação éster com cada um dos três carbonos do glicerol. O TG pode ser armazenado na maioria dos tecidos, mas apenas o **tecido adiposo** evoluiu como um depósito seguro e eficiente para o TG. Um acúmulo significativo de TG em outros órgãos (músculo cardíaco, fígado) pode comprometer suas funções fisiológicas e causar morte celular. O acúmulo de TG no músculo esquelético e no fígado também promove resistência à insulina e intolerância à glicose. Desta forma, o corpo desenvolveu mecanismos de transporte para a entrega dos TGs obtidos da dieta e sintetizados endogenamente para o tecido adiposo. Estes mecanismos de transporte envolvem a reunião de **partículas de lipoproteína,** que significa revestir o TG hirofóbico e os ésteres de colesterol com colesterol livre e fosfolipídeos relativamente mais hidrofílicos (ou anfipáticos) (Fig. 38-6). Vitaminas lipossolúveis (p. ex., vitaminas E, A, D e K) também se associam a lipoproteínas. Apoproteínas específicas, assim como enzimas e proteínas de transferência, se tornam associadas à superfície das partículas de lipoproteínas tanto antes da secreção quanto durante o trânsito no sangue. O complemento proteico das partículas de lipoproteína é necessário para sua função ou funções específicas e depuração metabólica. As lipoproteínas estão resumidas na Tabela 38-2.

Triglicerídeos da Dieta

A maior parte do TG armazenado no tecido adiposo se origina da dieta. Os TGs da dieta são digeridos pelas lipases no lúmen intestinal e são absorvidos pelas células intestinais como FFAs e 2-monoglicerídeos. Estes componentes são reunidos em TGs dentro dos enterócitos. As células intestinais empacotam os TGs em uma partícula lipoproteica chamada de **quilomícron,** que entra nos vasos linfáticos (Fig. 38-7). Os linfáticos intes-



● Figura 38-5. A síntese e a quebra de glicogênio atende a diferentes necessidades no fígado *versus* músculo. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)



● Figura 38-6. A partícula de lipoproteína. A monocamada externa da partícula contém colesterol livre, fosfolipídeos e apoproteínas. Os ésteres de colesterol muito hidrofóbicos e os TGs concentram-se no núcleo da partícula. As lipoproteínas também carregam vitaminas lipossolúveis. (De Baynes JW, Dominiczak MH: Medical Biochemistry, 2nd ed. Philadelphia, Mosby, 2005.)

Tabela 38-2. Características de Diferentes Partículas de Lipoproteínas

Partícula	Principal Componente Lipídico	Apoproteínas	Função	Promove Aterosclerose
Quilomícron	TG	B-48 (A, C, E)	Transportar o TG da dieta para o tecido adiposo (e outros)	Não
Quilomícron remanescente	TG	B-48 (A, C, E)	Entregar o restante do TG da dieta ao fígado Trocar TG por CE no HDL e entregar o CE ao fígado	Sim
VLDL	TG	B-100 (A, C, E)	Transportar o TG sintetizado endogenamente para o tecido adiposo e para os músculos esqueléticos e cardíaco Trocar TG por CE no HDL	Não
IDL (VLDL remanescente)	TG e colesterol	B-100, E	Entregar o restante do TG e do colesterol para o fígado Trocar TG por CE no HDL e entregar o CE ao fígado	Sim
LDL	Colesterol	B-100	Entregar colesterol ao fígado, células esteroidogênicas e células em divisão	Sim
HDL	Colesterol	As (C, E)	Aceitar o colesterol das células periféricas, esterificá-las, e transportar os ésteres de colesterol para o fígado	Não
			Trocar os ésteres de colesterol por TG no VLDL, IDL e vestígios de quilomícrons Ateroprotetor por meio de vários mecanismos, incluindo levar enzimas (paraoxonase) que inibem a oxidação do LDL Atuar como uma reserva de apolipoproteínas circulantes (A, C e E) para transferir para outras partículas de lipoproteína	Ateroprotetor

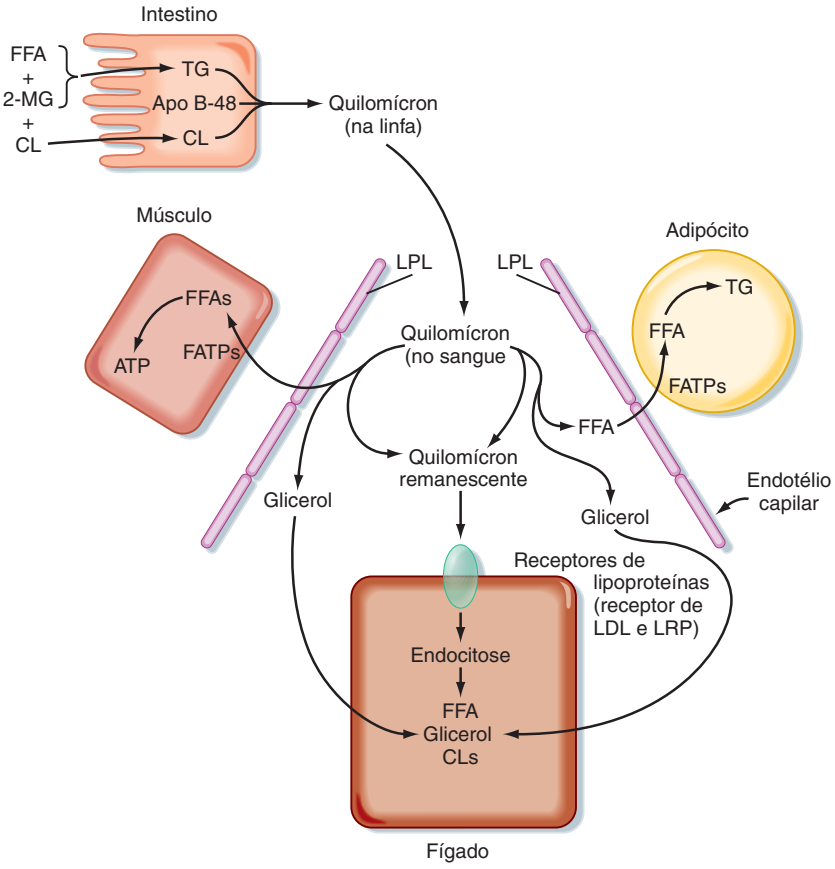


Figura 38-7. As gorduras da dieta são transportadas do intestino delgado para o tecido adiposo como partículas quilomícron. FFAs e 2-monoglicerídeos (2-MGs) da dieta são transportados para o enterócito e reesterificados em TG. Outros lipídeos complexos (colesterol [CL], ésteres de colesterol, fosfolipídeos) são complexados com TG e apolipoproteína B-48 (Apo B-48) em quilomícrons. No leito capilar do tecido adiposo, os quilomícrons são digeridos pela lipoproteína lipase (LPL), e as FFAs liberadas são transportadas para os adipócitos pelos transportadores de ácidos graxos (FATPs) e reesterificados em TGs. Nos músculos esquelético e cardíaco, as FFAs são usadas para energia. Vestígios de quilomícron parcialmente digeridos se ligam ao receptor de LDL (LDLR) e a sua proteína relacionada (LRP; via apo E) e são endocitados por hepatócitos.

tinais contornam a circulação portal hepática e o fígado e se esvaziam na circulação geral. Uma vez no sangue, os quilomícrons atingem o tecido adiposo, músculo esquelético e músculo cardíaco, onde os TGs são descarregados como FFAs e glicerol.

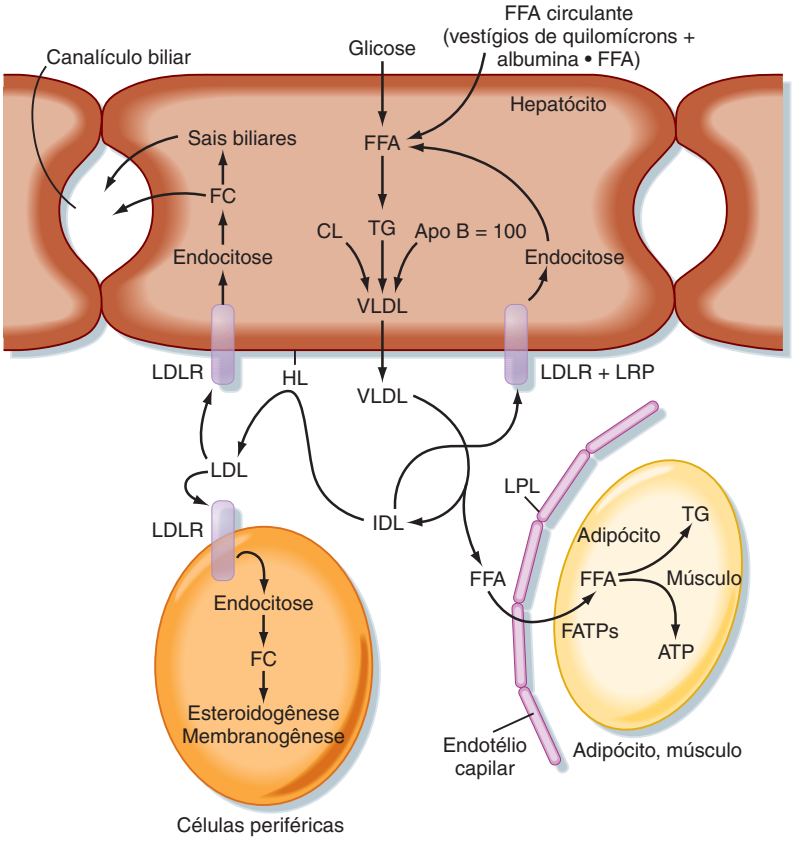
A principal apoproteína nos quilomícrons é a **apo B-48.** Os quilomícrons secretados adquirem apoproteínas adicionais pela transferência de proteínas das **lipoproteínas de alta densidade (HDLs)** no sangue. Por exemplo, a **Apo C-II** é uma apoproteína que é trocada entre HDL e os quilomícrons. A Apo C-II atua como um ativador/cofator da enzima **lipoproteína lipase (LPL),** que digere os quilomícrons circulantes. A LPL é sintetizada por adipócitos e células musculares. Ela é secretada e finalmente translocada para a superfície apical do endotélio que reveste os capilares vizinhos, aos quais

a LPL permanece anexada de forma não covalente por proteoglicanos de heparan sulfato. Dúzias de moléculas de LPL anexadas e digeridas por partículas de lipoproteínas, desse modo liberando FFAs e glicerol (Fig. 38-7). Várias proteínas de transporte de ácidos graxos estão envolvidas no transporte de FFAs da superfície apical das células endoteliais para o citoplasma das células vizinhas. Uma vez que os FFAs entram na célula, são imediatamente convertidos em acil CoAs graxos. No músculo esquelético e cardíaco, os acil CoAs graxos são oxidados para a produção de ATP. Nos adipócitos, os FFAs são armazenados na forma de TG. A esterificação da primeira cadeia de acil graxo requer glicerol-3-fosfato (G3P). Os adipócitos não expressam glicerol cinase e portanto não podem sintetizar G3P diretamente do glicerol liberado dos quilomícrons. Ao invés disso, os adipócitos geram G3P de intermediários da glicólise. Parcialmente digeridos, os quilomícrons reduzidos de TG são chamados de **remanescentes de quilomícrons.** Estes são depurados pelo fígado pelo processo de endocitose mediado por receptor, que requer outra apoproteína, **apo E.** Múltiplas proteínas apo E são transferidas para um quilomícron do HDL e se ligam ao receptor de **lipoproteína de baixa densidade (LDL)** e a proteína relacionada ao receptor de LDL (LRP) nas membranas dos hepatócitos.

Triglicerídeo Sintetizado Endogenamente

Os TGs também podem ser sintetizados de glicose e outros precursores de acetil CoA (Fig. 38-8). Isto ocorre durante um alto consumo calórico quando os estoques de glicogênio do fígado e do músculo são saturados e o fornecimento de glicose excede a necessidade para a síntese de ATP (p. ex., durante o desenvolvimento de obesidade induzida por dieta). O principal local de síntese de FFA e TG endógenos em humanos é o fígado, geralmente em resposta a altos níveis de glicose. A glicose é metabolizada em acetil CoA e então em citrato na primeira reação do ciclo TCA. Entretanto, a presença de altos níveis de ATP e NADH no estado de alimentação plena inibe a progressão do ciclo TCA e causa acúmulo nos níveis de citrato intramitocondrial. O citrato é então translocado para o citoplasma, onde é convertido de volta em acetil CoA citosólico e oxaloacetato. Uma vez no citoplasma, o acetil CoA pode entrar na síntese do acil CoA graxo e do TG (ver a seguir). Os acil CoAs graxos são esterificados em G3P para formar monoglicerídeos, diglicerídeos e finalmente TGs. Os TGs normalmente não são armazenados no fígado em grande volume, mas são transferidos para o tecido adiposo. Desta forma, os TGs devem ser empacotados pelo fígado em partículas de lipoproteínas chamadas de **lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs)** antes de serem secretados no sangue. Como os quilomícrons, as VLDLs contêm um núcleo muito hidrofóbico de TG e ésteres de colesterol e uma cobertura de fosfolipídeos anfipáticos e colesterol livre. A partícula de VLDL também contém **apo B-100.** Após a secreção, as VLDLs adquirem outras proteínas das partículas circulantes, incluindo apo C-II e apo E, e são digeridas por LPL dentro dos leitos capilares do tecido adiposo, assim como dos músculos esquelético e cardíaco (Fig. 38-8).

Partículas VLDL parcialmente digeridas por LPL são chamadas de **remanescentes de VLDL** ou **partículas de lipoproteína de densidade intermediária (IDL)** (Fig.



● **Figura 38-8.** As gorduras sintetizadas endogenamente são transportadas do hepatócito para o tecido adiposo como partículas de lipoproteína de baixa densidade (VLDL). A VLDL é digerida pela LPL nos leitos capilares do tecido adiposo, músculo esquelético e outros tecidos. As VLDL parcialmente digeridas (lipoproteínas de densidade intermediária [IDLs]) são adicionalmente digeridas pela lipase hepática (HL), desse modo gerando partículas LDL, que são endocitadas por meio do receptor de LDL (LDLR) nas células periféricas e nos hepatócitos. As IDLs também são endocitadas por hepatócitos após a ligação ao LDLR e ao LRP. FC, colesterol livre.

NA CLÍNICA

A síndrome de hiperquilomicronemia familiar se deve a mutações que inativam o **LPL** ou seu cofator **apoC-II.** Nestes indivíduos, os TGs não podem ser eficientemente digeridos e descarregados dos quilomícrons após uma refeição contendo gorduras. Os quilomícrons normalmente são depurados do sangue antes de 12 horas após a refeição. Em indivíduos com deficiência de LPL ou apo C-II, os quilomícrons carregados com TG persistem por dias após uma única refeição. Os níveis plasmáticos de TG em jejum normalmente são abaixo de 160 mg/dL, mas em indivíduos afetados, o TG plasmático é tipicamente maior que 1.000 mg/dL. **Pancreatite, hepatoesplenomegalia** (***i. e.***, fígado e baço aumentados por causa da fagocitose dos quilomícrons pelas células reticuloendoteliais destes órgãos), **lipemia retinal** (***i. e.***, vasos sanguíneos opalescentes na retina) e **xantomas eruptivos** (***i. e.***, grupos de protuberâncias branco-amareladas na pele) se desenvolvem em muitos, mas não em todos os pacientes com síndrome de hiperquilomicronemia familiar. A VLDL (ver a seguir) também é elevada, mas em uma menor extensão do que nos quilomícrons. O principal controle desta síndrome é a **restrição a gorduras na dieta.** Pelo fato de os quilomícrons também entregarem vitaminas lipossolúveis ao corpo, a **suplementação de vitaminas** também é indicada.

38-8). A IDL possui dois destinos. Primeiro, a IDL é removida da circulação por endocitose mediada por receptor pelo receptor de LDL (pela ligação a apo B-100 e apo E) e LRP (pela ligação a apo E) no fígado. A endocitose eficiente da IDL é dependente de múltiplas cópias de apo E sendo associadas à partícula remanescente. Segundo, a IDL é digerida pela ectoenzima **lipase hepática.** Isto entrega FFAs e glicerol para o fígado e transforma a IDL em uma **partícula LDL** pobre em TG e rica em colesterol.

Lipoproteína de Baixa Densidade e Economia de Colesterol

Com a formação da LDL, o papel nutricional das lipoproteínas (*i. e.*, entrega de TG ao tecido adiposo ou muscular) foi plenamente completado. Isto se deve ao fato de que o colesterol não pode ser metabolizado por humanos para obtenção de energia. Entretanto, o colesterol é utilizado como suporte para certas moléculas e é uma componente importante nas membranas celulares. Embora a maioria das células possa sintetizar algum colesterol de acetato, a LDL é uma fonte importante de colesterol, particularmente para células com uma alta demanda por colesterol. Quantitativamente, os hepatócitos que sintetizam os **sais biliares** apresentam maior necessidade de colesterol e endocitam a maior quantidade de LDL. Outros tipos celulares que possuem uma alta demanda por colesterol incluem células esteroidogênicas e células em crescimento e proliferação que precisam sintetizar novas membranas celulares. De fato, alguns cânceres que crescem agressivamente importam o colesterol da LDL de forma que

NA CLÍNICA

A **hipertrigliceridemia familiar** se deve à produção aumentada de VLDL, depuração de VLDL reduzida, ou ambos. Esta condição é associada a TG plasmático elevado (250 a 1.000 mg/dL), HDL reduzido, mas ***não*** a um risco em geral elevado de aterosclerose periférica ou coronária ou doença cardiovascular (ver a seguir). Em alguns casos, a hipertrigliceridemia progride para uma redução da depuração de quilomícrons (***i. e.***, hiperquilomicronemia). Neste último caso, os pacientes apresentam xantomas eruptivos e pancreatite, mas normalmente não apresentam doença cardiovascular. **Obesidade induzida pela dieta, alcoolismo, resistência à insulina e diabetes tipo 2** (ver a seguir) são fatores que aumentam a produção de VLDL pelo fígado e podem exacerbar esta condição.

A **abetalipoproteinemia** se deve a uma mutação no gene que codifica a **proteína de transferência microssomal (MTP).** A MTP é necessária para o empacotamento apropriado dos lipídeos com as apoproteínas durante a formação dos quilomícrons e de VLDL. Indivíduos afetados apresentam TG e colesterol plasmáticos extremamente baixos e ausência de quilomícrons, VLDL, ou apo B circulantes. A incapacidade de sintetizar quilomícrons leva à **má absorção de gorduras** e **diarreia** no início da infância. Em indivíduos afetados, distúrbios neurológicos como a **degeneração espinocerebelar** e **retinopatia pigmentar** podem se desenvolver e causar vários sintomas neurológicos, incluindo **ataxia** (***i. e.***, perda de coordenação) e **marcha espasmódica.** Os distúrbios neurológicos se devem à má absorção de vitaminas lipossolúveis, especialmente a **vitamina E** (mas também as vitaminas A e K). Desta forma, o diagnóstico precoce e a rápida suplementação com vitaminas, junto com uma dieta de alta caloria e baixa gordura, podem prevenir o desenvolvimento de sequelas neurológicas.

A **obesidade induzida por dieta,** especialmente quando associada à obesidade central (visceral), pode sobrecarregar o fígado com um influxo de FFAs pela veia porta hepática. Isto ainda é exacerbado pela resistência à insulina da obesidade, que permite uma lipólise elevada e liberação de FFAs do tecido adiposo. A obesidade induzida por dieta e a resistência à insulina associada também levam à incapacidade do músculo esquelético de reduzir eficientemente os níveis de carboidrato tipicamente elevados após uma refeição (***i. e.***, **intolerância à glicose**). Desta forma, o fígado, que sempre recebe glicose do transportador GLUT2 independente de insulina e de alta capacidade (associado a uma glicocinase de alta capacidade), é exposto a uma carga elevada de glicose intra-hepática que é convertida em FFAs e TG. O influxo de FFAs e glicose podem exceder a capacidade do fígado de empacotar os lipídeos em VLDL para a secreção e transporte ao tecido adiposo. Sob estas condições, o fígado começa a armazenar quantidades crescentes de TG, que leva a **esteatose hepática (fígado gorduroso)** e pode progredir para **esteato-hepatite não alcoólica (NASH).**

os níveis circulantes de colesterol caem abaixo do normal **(hipocolesterolemia).**

As partículas de LDL entregam colesterol para as células pela ligação de apo B-100 ao **receptor de LDL,** seguida pela endocitose mediada por receptor. Na transição de IDL para LDL, a LDL perde apo E. Isto significa que a LDL não pode ser depurada do sangue pela ligação dependente de apo E ao LRP, apenas pela ligação dependente de apo B-100 ao receptor de LDL. Quantitativamente, o sítio primário da endocitose de LDL é o fígado, que também é o sítio de excreção do colesterol. Cerca de 1 g de colesterol é excretada diariamente pelo fígado — 50% como colesterol e 50% como sais biliares. O fígado também é o sítio primário da síntese de colesterol. De forma importante, a síntese de colesterol e utilização do colesterol da LDL são altamente reguladas em uma alça de retroalimentação negativa. Portanto, a quantidade diária de síntese de colesterol (cerca de 1 g) é modulada pela quantidade absorvida da dieta (cerca de 250 mg/dia), de forma que mudanças no colesterol da dieta normalmente apresente um efeito relativamente pequeno no colesterol total circulante e de LDL.

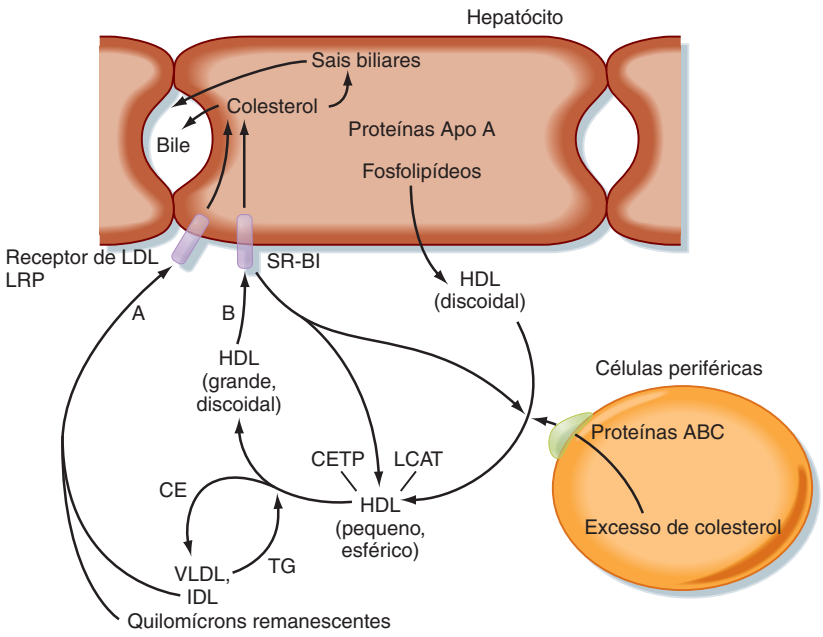
Lipoproteína de Alta Densidade e Transporte Reverso de Colesterol

Pelo fato de as células não poderem quebrar o colesterol, precisam intermitentemente descartar colesterol (Fig. 38-9). Também existe a necessidade por macrófagos que fagocitam LDL oxidada de se livrar do excesso de colesterol antes que se tornem células espumosas e morram. O efluxo de colesterol das células é facilitado por **proteínas ATP-*binding cassette* (ABC)**, particularmente a **ABCA1.** O colesterol que é transferido para fora das células é aceito pela **HDL nascente.** A HDL nascente é produzida pelo fígado e pelo intestino delgado e é composta por **apo A-I,** fosfolipídeos (principalmente lecitina), e pela enzima **lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT).** A LCAT esterifica o colesterol, e os ésteres de colesterol se acumulam dentro do centro da HDL esférica madura **(HDL_3).** A HDL madura pode retornar o colesterol para o fígado para excreção (*i. e.*, transporte reverso de colesterol) por duas vias. Primeiro, a HDL pode transferir os ésteres de colesterol para VLDL rica em TG, IDL, e quilomícrons remanescentes pela ação de uma proteína associada à HDL, a **proteína de transferência de éster de colesterol (CETP).** Isto é feito em troca de TG, que produz uma partícula de HDL maior **(HDL_2).** A IDL enriquecida com colesterol e os quilomícrons remanescentes são então endocitados pelo fígado pela ligação dependente de apo E ao receptor de LDL e a LRP. A segunda via envolve ligação dependente de apo A-I ao receptor *scavenger* BI (SR-BI) na membrana do hepatócito. Isto permite a transferência dos ésteres de colesterol da HDL para a membrana do hepatócito. Os ésteres de colesterol são então clivados pela **lipase sensível ao hormônio hepática,** e o colesterol livre entra na via dos sais biliares ou é excretado como colesterol. A HDL maior e rica em TG é primeiro processada pela **lipase hepática,** que reduz seu tamanho e aumenta sua ligação ao SR-BI.

Além do papel da HDL no transporte reverso de colesterol, ela possui vários outras ações ateroprotetoras. Por exemplo, outras enzimas associadas ao HDL (p. ex., paraoxonase) inibem a oxidação de LDL na íntima dos vasos sanguíneos. A HDL também aumenta a síntese de óxido nítrico pelas células endoteliais. Desta forma, a HDL desempenha um papel ateroprotetor principal, que explica por que a proporção de LDL para HDL é uma consideração importante quando se avalia química sanguínea de um paciente nos termos de risco para doença cardiovascular.

Catabolismo de Triglicerídeos nas Células Adiposas

Durante o jejum, os TGs são catabolizados de volta em FFAs e glicerol. Isto é iniciado pela ação de uma **lipase sensível ao hormônio,** seguida por lipases adicionais que removem o segundo e terceiro grupos acil graxo. A quantidade final de TG *versus* FFAs no tecido adiposo é desta forma determinada pelo balanço da síntese de TG



● **Figura 38-9.** O transporte reverso de colesterol é mediado por partículas de HDL. O excesso de colesterol nas células extra-hepáticas é transportado para fora da célula por proteínas ATP-*binding cassette* (ABC) e sobre as partículas discoidais de HDL, desse modo gerando partículas pequenas e esféricas de HDL. O colesterol é esterificado pela enzima lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT). Os ésteres de colesterol (CEs) e os TGs são permutados entre VLDL, IDL e vestígios de quilomícrons e HDL pela atividade da proteína de transferência do éster de colesterol (CETP). À medida que os HDLs incorporam TGs, tornam-se partículas grandes e esféricas de HDL. Os HDLs transferem seus CEs para o fígado por meio de interações com o receptor de HDL, chamado de receptor *scavenger* B1 (SR-B1). O colesterol é então secretado na bile, ou como colesterol ou como sais biliares. As partículas de HDL são recicladas.

NA CLÍNICA

A LDL é relativamente pequena (cerca de 30 nm de diâmetro). Como tal, a LDL pode conseguir entrar na íntima subendotelial dos vasos sanguíneos em locais de dano endotelial mínimo. Neste ambiente, os componentes externos da LDL (***i. e.***, fosfolipídeos, colesterol, apo B-100) se tornam oxidados. A LDL oxidada possui vários efeitos diretos sobre as células endoteliais, incluindo uma redução na viabilidade endotelial e na sua produção da substância óxido nítrico que é um potente vasodilatador e ateroprotetor. Além disso, a apo B-100 oxidada se liga aos receptores *scavenger* nos macrófagos, que então endocitam a LDL oxidada. Os receptores *scavenger* não são sub-regulados por sua carga (LDL oxidada) ou por subprodutos intracelulares da LDL oxidada. Como consequência, os macrófagos podem se tornar inflados com LDL oxidada. Estes macrófagos preenchidos por colesterol, chamados de **células espumosas,** por fim morrem e liberam grandes quantidades de colesterol dentro da íntima. Os conjuntos de colesterol liberados de muitas células espumosas promovem o desenvolvimento da **placa aterosclerótica.** A LDL oxidada também pode contribuir para uma reação inflamatória crescente dentro da íntima envolvendo o movimento de células imunológicas para dentro da íntima, liberação de citocinas e quimioatrativos, e proliferação e migração das células do músculo liso vascular para dentro da íntima.

A **hipercolesterolemia familiar** se deve a mutações no **receptor de LDL.** Estas mutações (centenas têm sido caracterizadas) prejudicam a capacidade do fígado de depurar o colesterol LDL do sangue. Desta forma, o colesterol total e o colesterol LDL são elevados, enquanto o TG é normal. Indivíduos afetados são predispostos ao desenvolvimento de xantomas cutâneos e estão em risco extremo para aterosclerose e doença cardiovascular. De fato, pacientes não tratados homozigotos raramente sobrevivem até os 30 anos de idade. O tratamento envolve a remoção física da LDL do sangue. A **hipercolesterolemia autossômica recessiva** se deve a mutações na **proteína ARH,** uma proteína que serve como esqueleto que liga o receptor de LDL a endocitose dependente de clatrina.

A resistência à insulina e a diabetes melito tipo 2 (ver a seguir) com frequência são caracterizadas por dislipidemia, especialmente em associação de obesidade central (visceral), hipertensão e doença cardiovascular. Este conjunto de transtornos metabólicos é coletivamente denominado **síndrome metabólica.** O fígado produz partículas VLDL maiores que o normal, que são processados de forma muito eficiente pela LPL e pela lipase hepática e finalmente dão origem a **partículas LDL pequenas e densas** que são altamente aterogênicas. A aterosclerose é a chave para o desenvolvimento de hipertensão (redução da síntese de óxido nítrico, redução da complacência arterial) e de doença cardíaca coronariana (bloqueio das artérias coronárias pela placa) da síndrome metabólica. O principal tratamento farmacológico para reduzir o colesterol LDL é o uso de **estatinas.** Esta droga inibe a enzima limitadora da taxa de biossíntese de colesterol (***i. e.***, HMG-CoA redutase). Menos colesterol intracelular é sentido pelo fator de transcrição **proteína ligadora ao elemento de resposta a esterol (SREBP-2),** que regula a expressão da HMG-CoA redutase, assim como o receptor de LDL. Em balanço, menos coleterol é produzido, e mais colesterol LDL é depurado pelo fígado.

e lipólise, que é extremamente sensível a sinais hormonais. FFAs hidrofóbicos são transportados no sangue em sua maioria como complexos FFA-albumina. Os FFAs são ativamente transportados para dentro das células, que desvia os FFAs para dentro das vias β oxidativas para obtenção de energia ou, no caso do fígado, para corpos cetônicos (Fig. 38-4). Este último destino dos FFAs é importante durante um jejum prolongado porque ao contrário dos FFAs, os corpos cetônicos em níveis suficientes podem cruzar a barreira sangue-cérebro.

Proteína

Ao contrário do TG armazenado no depósito de gordura, as proteínas realizam muitas funções dinâmicas além de armazenar energia. No entanto, as proteínas são metabolicamente ativas e podem ser hidrolizadas quando é necessário produzir AAs, que podem então ser oxidados para obter energia ou usados para produzir glicose (ver a seção seguinte sobre gliconeogênese), FFAs, ou corpos cetônicos. Em jejum, a síntese de proteínas é reduzida, enquanto a quebra de proteínas é aumentada. Para que os AAs possam ser utilizados para obtenção de energia, seus grupos amino devem ser convertidos em ureia para evitar o acúmulo de amônia tóxica.

NA CLÍNICA

Mutações em apo A-I resultam em ausência completa de HDL, que dá origem a doença cardíaca coronariana. Pelo fato de a apo A-I ser um cofator para LCAT, o colesterol total no sangue e celular livre é aumentado e leva a **opacidades córneas** e **xantomas planares.** Outras mutações em apo A-I elevam a taxa de depuração da HDL. De forma interessante, estes pacientes apresentam baixo HDL plasmático e colesterol HDL, mas não estão em risco aumentado para doença cardiovascular. **Fibratos** são ligantes para o fator de transcrição **receptor α ativador da proliferação de peroxissomos (PPARα)** (ver a seguir), que estimula a síntese hepática de apo A-I. Desta forma, os fibratos podem ser utilizados para aumentar a HDL circulante. Um membro da família PPAR recentemente descoberto, o PPARδ/β, também aumenta bastante a produção de apo A. Entretanto, os ligantes exógenos para PPARδ/β ainda não estão aprovados para o uso em humanos.

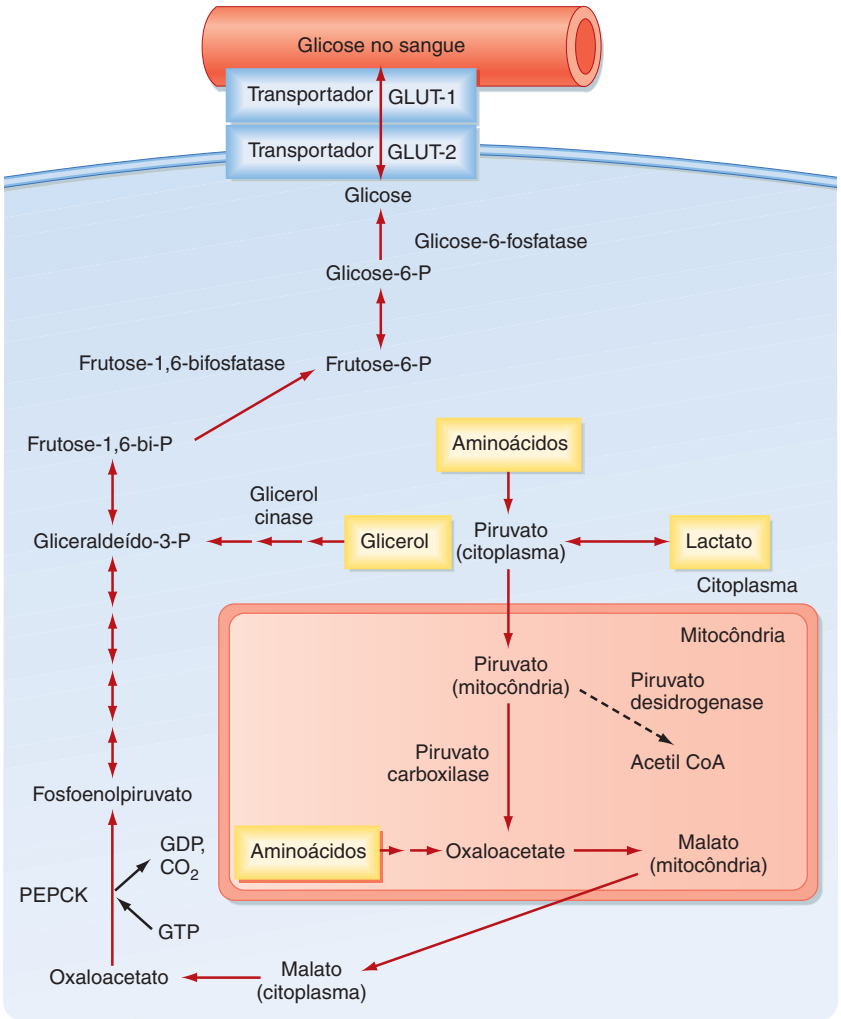
GLICONEOGÊNESE: SINTETIZANDO GLICOSE DE GLICEROL, LACTATO E AMINOÁCIDOS

A quebra de glicogênio é uma forma transitória pela qual o fígado pode contribuir diretamente para os níveis de glicose sanguínea. O fígado e, em uma menor extensão, o rim também podem produzir glicose por um período muito maior pela conversão de glicerol, lactato e AAs em glicose. Piruvato ou intermediários de TG que podem gerar oxaloacetato são glicogênicos. A principal molécula glicogênica é o piruvato, que é diretamente convertido em oxaloacetato pela **piruvato carboxilase** (Fig. 38-10). O oxaloacetato sai da mitocôndria como malato, que então é reoxidado em oxaloacetato. O oxaloacetato é convertido em fosfoenolpiruvato (PEP) pela enzima **PEP carboxicinase (PEPCK).** O PEP é subsequentemente convertido em frutose-1,6-bifosfato pelas reações de glicólise reversíveis. Na presença de uma alta proporção de ATP/AMP, a enzima **frutose-1,6-bifosfatase** é ativa; ela gera frutose-6-fosfato (F6P) e então convertida reversivamente em G6P, que é desfosforilada pela **G6Pase** e liberada no sangue pelo transportador bidirecional GLUT2.

É importante destacar que o acetil CoA não pode ser utilizado para produzir glicose. Isto significa que FFAs, corpos cetônicos e certos AAs não podem contribuir diretamente para os níveis de glicose no sangue. Entretanto, a utilização de FFAs possui um efeito de **economia de glicose** por que durante o jejum prolongado, os corpos cetônicos finalmente alcançam níveis suficientes para serem utilizados pelo cérebro, desse modo reduzindo a glicose necessária para o cérebro.

RESUMO DAS VIAS METABÓLICAS-CHAVE

O ATP é a principal fonte de energia em todas as células. O corpo pode produzir ATP de carboidratos, FFAs, AAs e corpos cetônicos. Entretanto, o cérebro depende exclusivamente de glicose, exceto após dias de jejum, quando pode metabolizar os corpos cetônicos. Como caçadores-armazenadores, os humanos se desenvolveram para armazenar de forma eficiente as calorias em excesso como glicogênio, TGs e proteína durante uma refeição e liberar os substratos energéticos armazenados quando necessário durante o jejum ou para atividade física (ou ambos). Além disso, em períodos de jejum, o fígado pode converter substratos em corpos cetônicos para uso em outros órgãos (especialmente o cérebro). As vias enzimáticas que coordenam a divisão dos



● **Figura 38-10.** Gliconeogênese. O fígado expressa enzimas-chave que podem utilizar AAs, glicerol e lactato para sintetizar glicose com o objetivo de manter os níveis de glicose sanguínea. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

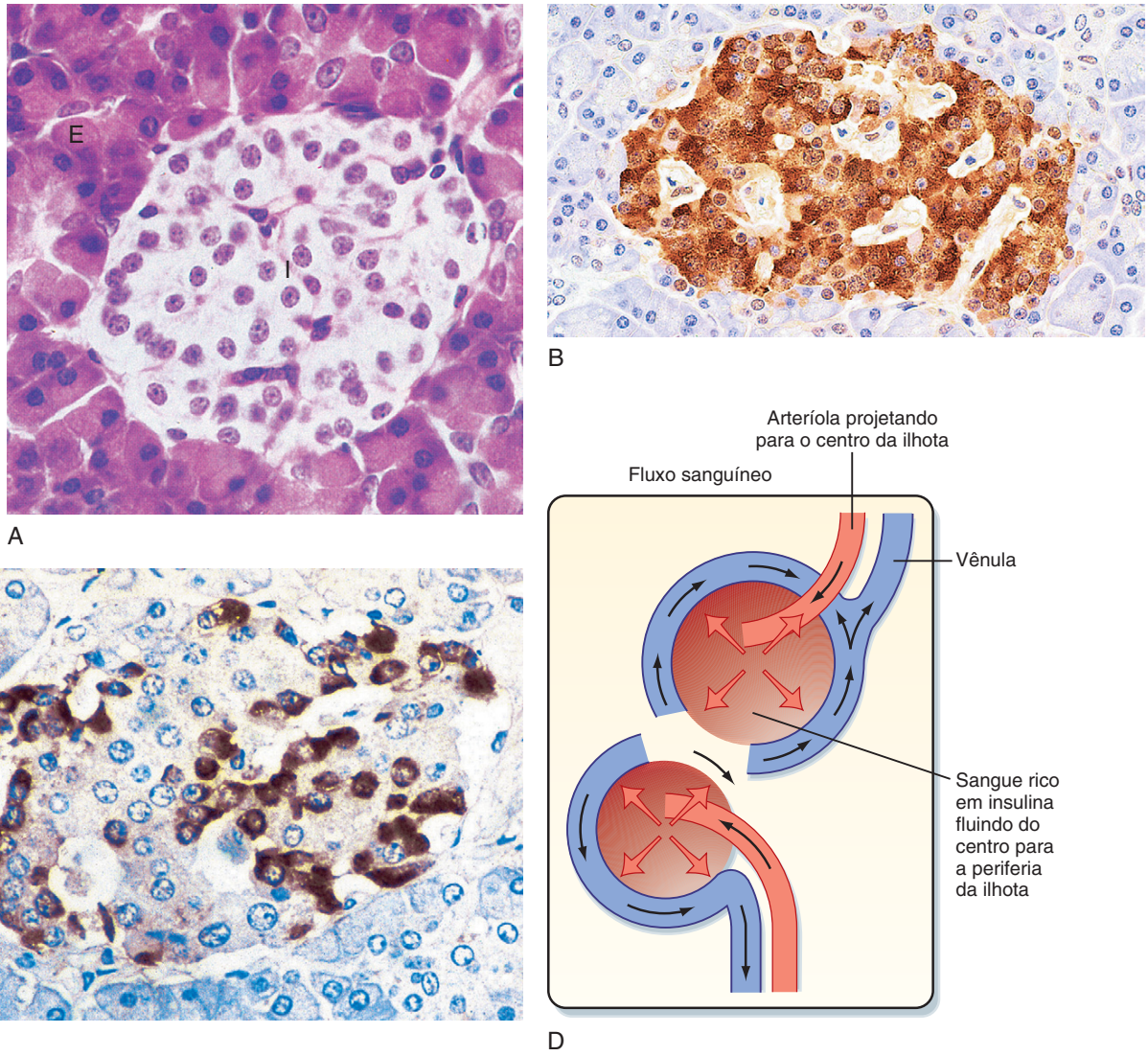
estoques de energia durante uma refeição e sua utilização entre as refeições e durante exercícios são reguladas pelo estado nutricional, inervação autonômica e hormônios-chave. Antes de discutirmos como os hormônios regulam estas vias, primeiro precisamos aprender sobre os próprios hormônios.

HORMÔNIOS-CHAVE ENVOLVIDOS NA HOMEOSTASE METABÓLICA

Hormônios Endócrinos Pancreáticos

As ilhotas de Langerhans constituem a porção endócrina do pâncreas (Fig. 38-11). Aproximadamente um milhão de ilhotas, compondo cerca de 1% a 2% da massa pancreática, estão espalhadas pelo pâncreas. As ilhotas são compostas de vários tipos celulares, cada um produzindo um hormônio diferente. Em ilhotas situadas no corpo, cauda e porção anterior da cabeça do pâncreas, o tipo celular mais abundante é a célula beta (também chamada de célula B). As células betas compõem cerca de três quartos das células das ilhotas e produzem o hormônio **insulina.** As células α (A) respondem por cerca de 10% destas ilhotas e secretam **glucagon.** O terceiro maior tipo celular das ilhotas dentro destas regiões é a células delta (D), que compõe cerca de 5% das células e produzem o peptídeo **somatostatina.** Um quarto tipo celular, a célula F, constitui cerca de 80% das células nas ilhotas situadas dentro da porção posterior da cabeça do pâncreas (incluindo o processo uncinado); ela secreta o peptídeo **polipeptídeo pancreático.** Pelo fato de a função fisiológica do polipeptídeo pancreático em humanos permanecer obscuro, ela não será mais discutida.

O fluxo sanguíneo às ilhotas é de certa forma autônomo do fluxo sanguíneo do tecido pancreático exócri-



● **Figura 38-11.** **A,** Corte histológico de um pâncreas mostrando uma ilhota de Langerhans (I) cercado pelo pâncreas exócrino (E). (De Young B et al: Wheater's Functional Histology, 5th ed. London, Churchill Livingstone, 2006.) Uma ilhota humana corada por métodos imuno-histoquímicos mostra a predominância e a localização no núcleo central das **(B)** células beta (insulina) e **(C)** a distribuição periférica das células alfa (glucagon). (De Stevens A, Lowe J: Human Histology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2004.) **D,** Desenho mostrando o sangue arterial fluindo para o centro de uma ilhota e então percorrendo centrifugamente em direção da periferia da ilhota.

no vizinho. O fluxo sanguíneo através das ilhotas passa das células beta, que predominam no centro da ilhota, para as células alfa e delta, que predominam na periferia (Fig. 38-11). Consequentemente, as primeiras células afetadas pela insulina circulante são as células alfa, nas quais a insulina inibe a secreção de glucagon.

Insulina

A insulina é o principal hormônio anabólico que é responsável por manter o limite superior dos níveis sanguíneos de glicose e FFAs. Ela atinge este objetivo por promover a captação e utilização de glicose pelos tecidos muscular e adiposo, aumentando o estoque de glicogênio no fígado e no músculo, e reduzindo a produção de glicose pelo fígado. A insulina promove a síntese de proteínas de AAs e inibe a degradação de proteína em tecidos periféricos, promove também a síntese de TG no fígado e no tecido adiposo e reprime a lipólise dos estoques de TG adiposo. Finalmente, a insulina regula a homeostase metabólica pelos efeitos na saciedade. Perda parcial ou completa da ação da insulina resulta em hiperglicemia, dislipidemia e diabetes melito graves.

Estrutura, Síntese e Secreção

A insulina é um hormônio proteico que pertence à família gênica que inclui **os fatores de crescimento tipo insulina I e II (IGF-I, IGF-II), relaxina** e vários peptídeos tipo insulina. O gene da insulina codifica a pré-pró-insulina. A insulina é sintetizada no poliribossomo como pré-pró-insulina, e enzimas microssomais clivam o peptídeo sinal N-terminal para produzir pró-insulina enquanto o peptídeo entra no retículo endoplasmático. A **pró-insulina** é empacotada no complexo de Golgi dentro de grânulos secretórios associados à membrana. A pró-insulina contém a sequência de AA da insulina mais uma sequência de 31 aminoácidos, o **peptídeo C (conector)** e quatro AAs de ligação. As proteases que clivam a pró-insulina (pró-proteínas convertases 1/3 e 2) são empacotadas com pró-insulina dentro do grânulo secretório. O hormônio maduro consiste em duas cadeias, uma cadeia alfa e uma cadeia beta, conectadas por duas pontes dissulfeto (Fig. 38-12). Uma terceira

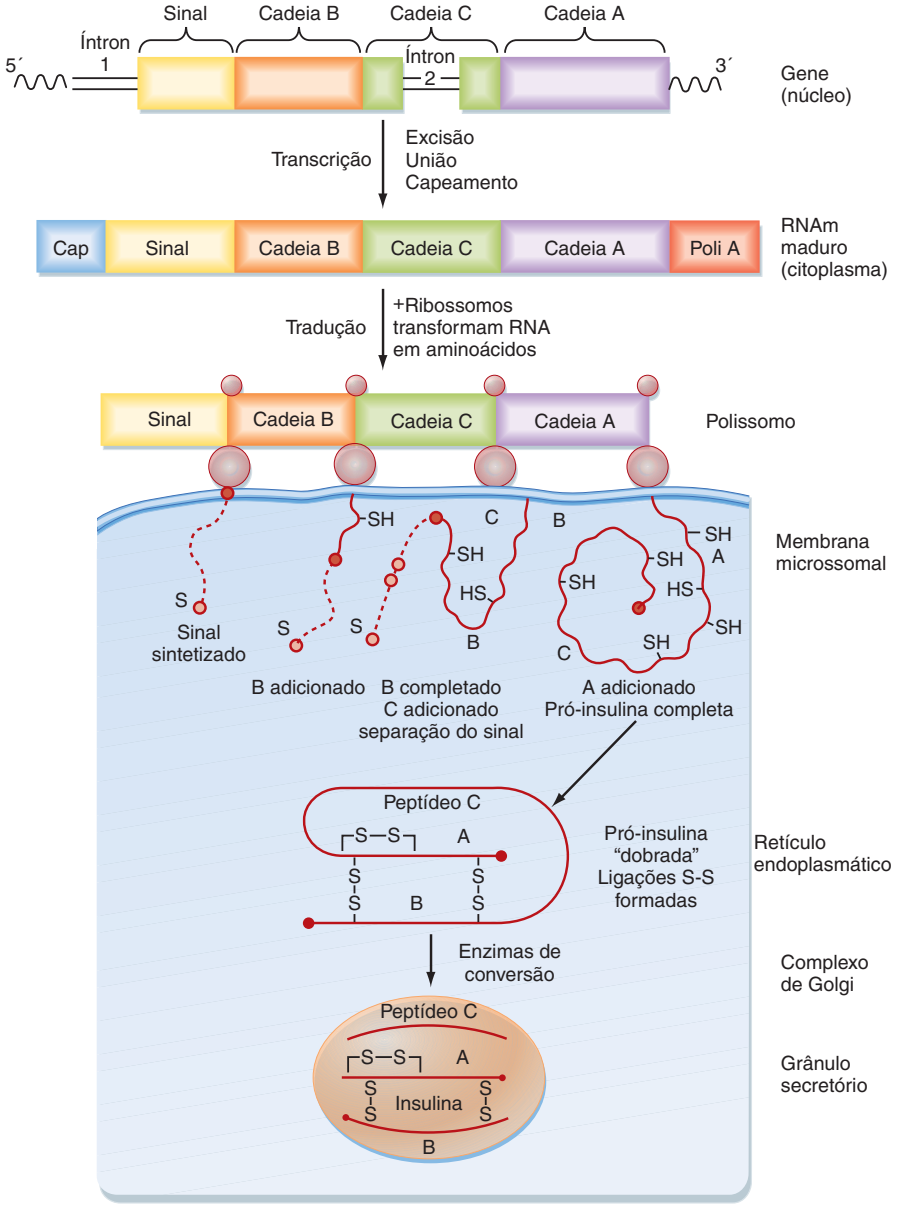


Figura 38-12. Síntese de insulina. O gene da insulina codifica para pré-insulina. O RNA mensageiro maduro inicia a síntese do peptídeo sinal N-terminal (S) nos ribossomos, seguida pelas cadeias B, C e A. O sinal é degradado durante o curso da finalização da molécula de pró-insulina. Esta última é dobrada em uma conformação que permite a formação de ligações dissulfeto entre as cadeias A e B. Dentro do complexo de Golgi e dos grânulos secretórios, enzimas conversoras removem a cadeia C, conhecido como peptídeo C, dessa forma completando a síntese de insulina. As moléculas de insulina são concentradas no núcleo eletrodenso do grânulo, enquanto que as moléculas de peptídeo C estão nas áreas do halo periférico do grânulo. (Dados de Permutt M et al: Diabetes Care 7:386, 1984; e Steiner DF et al. em Degroot LJ et al [eds]: Endocrinology, vol 2. New York, Grune e Stratton, 1979.)

ponte dissulfeto está presente dentro da cadeia alfa. A insulina é armazenada em grânulos secretórios associados a cristais de zinco. Sob estímulo, o conteúdo do grânulo é liberado para fora da célula por exocitose.

A insulina possui uma meia-vida de 5 a 8 minutos e é depurada rapidamente da circulação. Ela é degradada pela insulinase no fígado, rim e outros tecidos. Pelo fato de a insulina ser secretada dentro da veia porta, ela é exposta a insulinase hepática antes de entrar na circulação periférica. Consequentemente, quase metade da insulina é degradada antes de deixar o fígado. Desta forma, os tecidos periféricos são expostos a apenas metade da concentração sérica de insulina se comparado ao fígado. A insulina recombinante humana e análogos de insulina com diferentes características, como início e duração de ação e pico de atividade estão atualmente disponíveis.

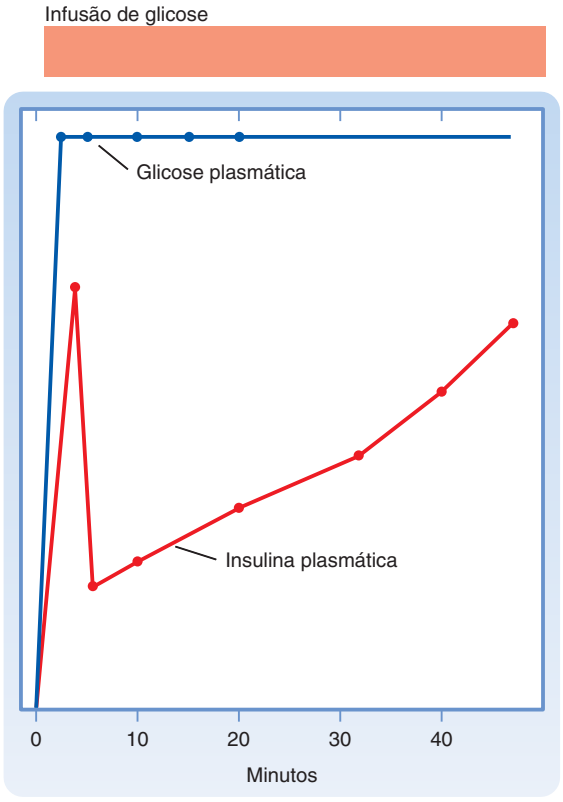
Os níveis séricos de insulina normalmente começam a subir dentro de 10 minutos após a ingestão de alimento e atingem o pico em 30 a 45 minutos. A elevação nos níveis séricos de insulina rapidamente reduz a glicose sanguínea a níveis basais.

Quando a secreção de insulina é estimulada, ela é liberada dentro de minutos. Se o estímulo for mantido, a secreção de insulina cai dentro de 10 minutos e então sobe lentamente durante um período de cerca de de 1 hora (Fig. 38-13). A última fase é denominada **fase tardia de liberação da insulina.** A **fase precoce de liberação da insulina** provavelmente envolve a liberação da insulina pré-formada, enquanto que a fase tardia representa a liberação da insulina recém-formada.

A glicose é o principal estímulo para a secreção da insulina. A entrada de glicose nas células beta é facilitada pelo transportador GLUT2. Uma vez que a glicose entra na célula beta, ela é fosforilada em G6P pela hexocinase de baixa afinidade **glicocinase.** A glicocinase é denominada como o **"sensor de glicose"** da célula beta por que a proporção de entrada de glicose é correlacionada com a proporção de fosforilação da glicose, que por sua vez está diretamente relacionada com a secreção de insulina. O metabolismo de G6P pelas células beta aumenta a proporção de ATP/ADP e fecha o **canal de K^+ sensível a ATP** (Fig. 38-14). Isto resulta na despolarização da membrana da célula beta, que abre os **canais de Ca^{++} controlados por voltagem.** A $[Ca^{++}]$ intracelular elevada ativa a exocitose mediada por microtúbulos dos grânulos secretórios contendo insulina/pró-insulina. O canal de K^+ sensível a ATP é um complexo de proteína que contém uma subunidade de ligação a ATP chamada de **SUR.** Esta subunidade também é ativada por **drogas sulfonilureias,** que são amplamente utilizadas como agentes orais para tratar hiperglicemia em pacientes com função da célula beta parcialmente prejudicada.

Vários AAs e a inervação colinérgica vagal (parassimpática) (*i. e.*, em resposta a uma refeição) também estimulam a insulina pela elevação intracelular da $[Ca^{++}]$ (Fig. 38-14). Além disso, FFAs de cadeia longa aumentam a secreção de insulina, em uma extensão menor que a glicose e os AAs. Os FFAs podem atuar por meio de um receptor associado à proteína G (GPR40) na membrana da célula beta ou como um nutriente que eleva o ATP pela oxidação (Fig. 38-14).

A liberação de insulina dependente de nutrientes é aumentada pelos hormônios peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) e possivelmente por outros hormônios gastrointestinais. Estes hormônios atuam principalmente na elevação do AMPc intracelular, que amplifica os efeitos intracelulares do Ca^{++} sobre a glicose (Fig. 38-14). Entretanto, estes agentes não aumentam a secreção de insulina na ausência de glicose.

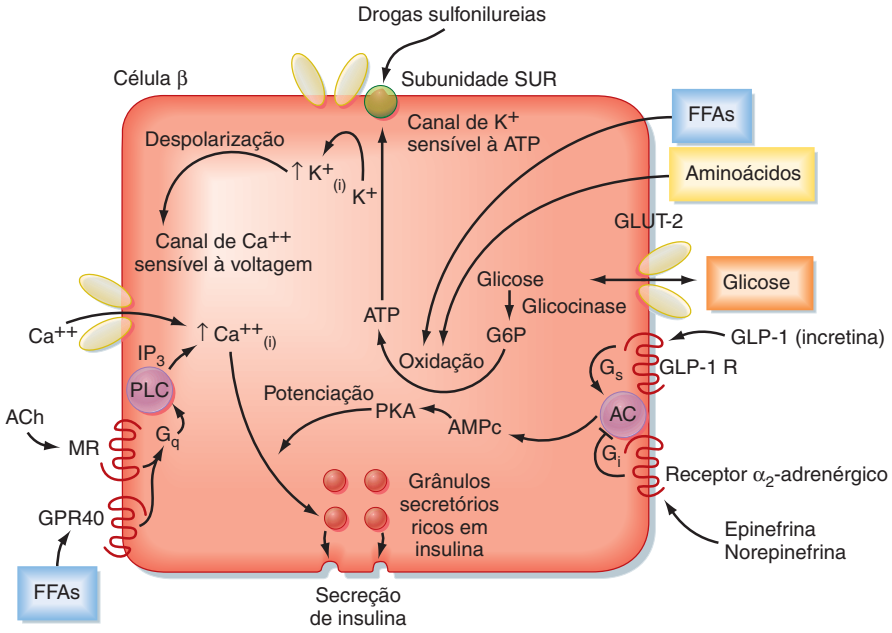


● **Figura 38-13.** A resposta de insulina à infusão de glicose mostra uma primeira fase rápida de liberação de insulina seguida por uma queda e posteriormente, uma segunda fase lenta.

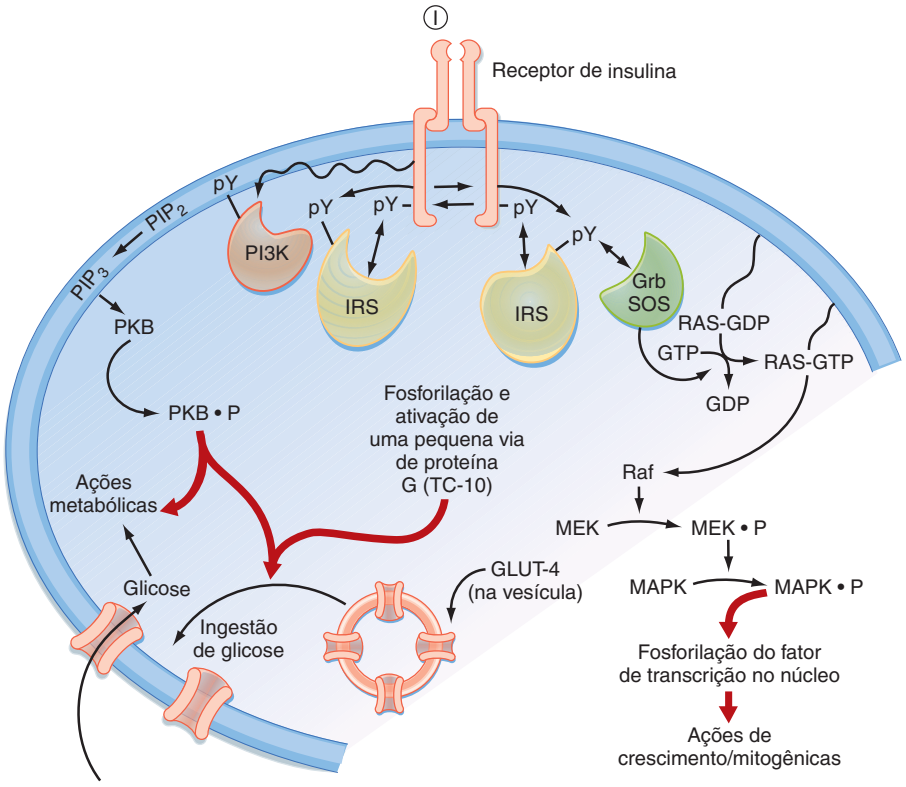
A secreção de insulina é inibida pelos receptores α_2-adrenérgicos, que são ativados por epinefrina (da medula suprarrenal) e norepinefrina (de fibras simpáticas pós-ganglionares). Os receptores α_2-adrenérgicos atuam diminuindo o AMPc e possivelmente fechando os canais de Ca^{++} (Fig. 38-14). A inibição adrenérgica de insulina serve para proteção contra hipoglicemia, especialmente durante o exercício. Embora a somatostatina das células D iniba a insulina e o glucagon, seu papel fisiológico na função da ilhota pancreática em humanos é pouco clara.

O Receptor de Insulina

O **receptor de insulina (IR)** é um membro da família **receptor tirosinocinase (RTK)** (Capítulo 3). O IR é expresso na membrana celular como um homodímero composto de monômeros α/β (Fig. 38-15). O monômero α/β é sintetizado como uma proteína, que é então proteoliticamente clivada, com os dois fragmentos conectados por uma ponte dissulfeto. Os dois monômeros α/β também são mantidos juntos por uma ponte dissulfeto entre as subunidades α. As subunidades α são externas à membrana celular e contêm os sítios de ligação a hormônios. As subunidades β cruzam a membrana e



● **Figura 38-14.** Regulação da secreção de insulina pelos substratos energéticos glicose (secretagogo primário), AAs e FFAs e pelos neurotransmissores e hormônios acetilcolina (ACh), norepinefrina, epinefrina e peptídeo 1 tipo glucagon (GLP-1). (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)



● **Figura 38-15.** Vias de sinalização intracelular associadas ao receptor de insulina. Grb2, adaptador proteico que liga o domínio SH2 nos receptores de tirosinocinase ao domínio SH3 do SOS, que é um fator de troca do nucleotídeo guanosina Ras; GLUT4, transportador de glicose 4; I, insulina; IRS, substrato do receptor de insulina; MAPK, proteinocinase ativada por mitógeno; MEK, MAPK cinase; PI3K, 3-fosfoinositida-cinase; PKB, proteinocinase B (também denominada Akt); PIP_2, fosfatidilinositol 4,5-bifosfato; PIP_3, fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato; pY, resíduo de tirosina fosforilado; Raf, MAPK cinase cinase. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

contêm tirosinocinase na superfície citosólica. A ligação de insulina ao receptor induz as subunidades β a autofosforilar os três resíduos de tirosina um ao outro. Estes resíduos de fosfotirosina recrutam três classes de proteínas adaptadoras: **substratos de receptor de insulina (IRSs), proteína Shc** e **proteína APS.** As proteínas IRS são fosforiladas, e a 3-fosfoinositol-cinase (PI3K) é então recrutada para a membrana, onde ela fosforila seus substratos e ativa a **via dependente de proteinocinase B (PKB)** pleiotrópica que está amplamente envolvida nos efeitos metabólicos da insulina. Um efeito importante da insulina é induzir a inserção do transportador de glicose GLUT4 nas membranas celulares do tecido muscular e adiposo (ver a seguir). Esta ação requer tanto a sinalização dependente de IRS/PI3K quanto uma via adicional dependente da proteína adaptadora APS que ativam uma pequena via GTPase. A proteína Shc é ligada à via da proteinocinase ativada por mitógeno (MAPK), que medeia as ações de crescimento e mitogênicas da insulina.

NA CLÍNICA

A expressão gênica de insulina e a biogênese da ilhota celular são dependentes de vários fatores de transcrição que são específicos do pâncreas, fígado e rim. Estes fatores de transcrição incluem o **fator nuclear do hepatócito 4α (HNF-4α), HNF-1α, fator promotor da insulina 1 (IPF-1), HNF-1β e transativador 2 de diferenciação neurogênica/célula beta E-box (NeuroD1/β_2).** A mutação heterozigótica em um destes fatores resulta em produção progressivamente inadequada de insulina e diabetes da maturidade com início na juventude (MODY) antes dos 25 anos de idade. A MODY é caracterizada por hiperglicemia não cetótica, frequentemente assintomática, que se inicia na infância ou adolescência. Além dos cinco fatores de transcrição, mutações na **glicocinase** dão origem a MODY.

O fim da via de sinalização da insulina/IR é um tópico de interesse porque estes mecanismos potencialmente desempenham um papel no **IR** e na **diabetes melito tipo 2 (T2DM).** A insulina induz a *down-regulation* do seu próprio receptor pela endocitose do receptor e sua degradação. Além disso, existem várias proteínas serina/tirosinocinase que são ativadas por insulina e que subsequentemente inativam o IR e as proteínas IRS. Um terceiro mecanismo parece envolver a ativação da família de proteínas **"supressoras da sinalização de citocina" (SOCS),** que reduzem a atividade ou níveis (ou ambos) de IR e de proteínas IRS.

Glucagon

O glucagon é o principal hormônio "contrarregulatório" que eleva os níveis de glicose sanguínea por meio de seus efeitos na produção de glicose pelo fígado. O glucagon promove a produção de glicose pelo aumento da glicogenólise e da gliconeogênese e pela diminuição da glicólise e glicogenólise. O glucagon também inibe a síntese de lipídeo hepático de glicose.

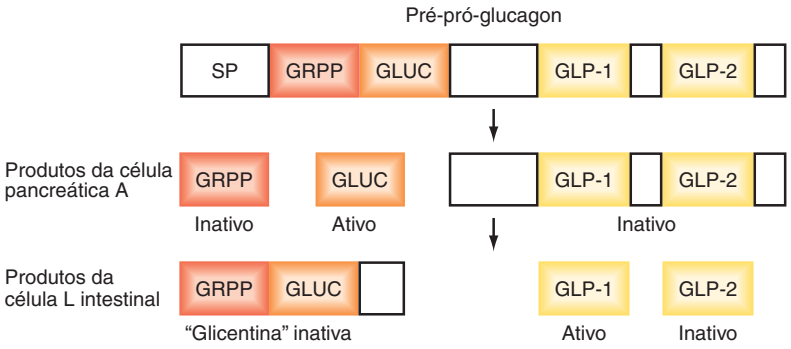
Estrutura, Síntese e Secreção

O glucagon é membro da família de genes secretina. O precursor pré-pró-glucagon abriga as sequências de AA para glucagon, GLP-1 e GLP-2 (Fig. 38-16). O pré-pró-glucagon é clivado proteoliticamente na célula alfa de maneira específica para célula para produzir o peptídeo glucagon de 29 aminoácidos. O glucagon circula de uma forma livre e possui uma meia-vida curta de cerca de 6 minutos. O sítio predominante de degradação de glucagon é o fígado, que degrada até 80% do glucagon circulante em uma passagem. Pelo fato de o glucagon (seja do pâncreas ou do intestino) entrar na veia porta hepática e ser levado ao fígado antes de atingir a circulação sistêmica, grande parte do hormônio nunca atinge a circulação sistêmica. O fígado é o principal órgão-alvo do glucagon, com apenas pequenos efeitos nos tecidos periféricos.

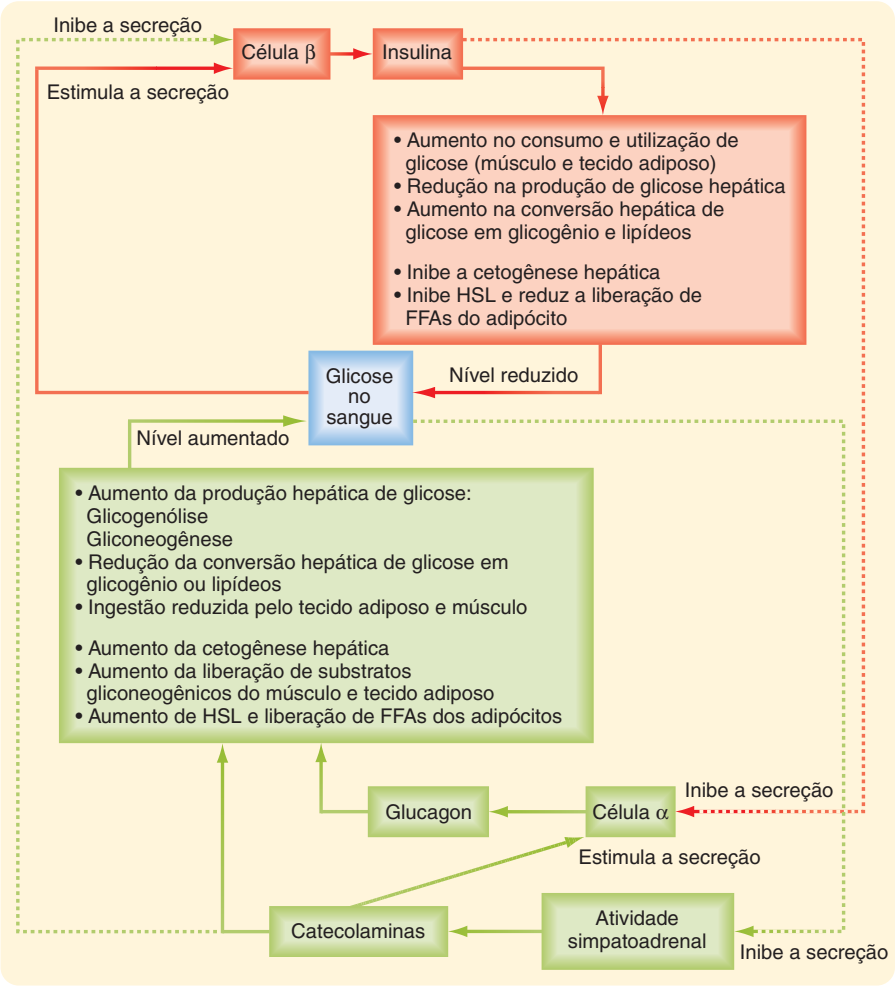
Vários fatores que estimulam a insulina inibem o glucagon. De fato, é a **proporção insulina-glucagon** que determina o fluxo final das vias metabólicas hepáticas. O principal estímulo para a secreção de glucagon é uma queda na glicose sanguínea, que primariamente é um efeito indireto da remoção da inibição pela insulina (Fig. 38-17). Catecolaminas circulantes, que inibem a secreção de insulina por meio de receptores α_2-adrenérgicos, estimulam a secreção de glucagon através dos receptores β_2-adrenérgicos (Fig. 38-17). Os AAs séricos promovem a secreção de glucagon. Isto significa que uma refeição proteica elevará os níveis pós-prandiais tanto de insulina quanto de glucagon, que protegem contra hipoglicemia, enquanto de uma refeição com carboidratos estimula apenas a insulina.

Epinefrina e Norepinefrina

Outros grandes fatores contra-regulatórios são as catecolaminas **epinefrina** e **norepinefrina.** A epinefrina e a norepinefrina são secretadas pela medula suprarrenal (Capítulo 42), enquanto que apenas a norepinefrina é liberada das terminações dos nervos simpáticos pós-ganglionares. As ações metabólicas diretas das catecolaminas são mediadas principalmente pelos receptores β-adrenérgicos localizados no tecido muscular, adiposo e hepático (Fig. 38-17). Como o receptor de glucagon, os receptores β-adrenérgicos (β_2 e β_3) aumentam o AMPc intracelular. As catecolaminas são liberadas das terminações dos nervos simpáticos e da medula suprarrenal em resposta a concentrações reduzidas de glicose, estresse e exercício. Os níveis reduzidos de glicose (*i. e.*, hipoglicemia) são detectados principalmente pelos neurônios hipotalâmicos, que iniciam a resposta simpática para liberar catecolaminas.



● **Figura 38-16.** Processamento específico para célula do pré-pró-glucagon. GLUC, glucagon; GLP, peptídeo tipo glucagon; GRPP, polipeptídeo relacionado a glicetina. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)



● **Figura 38-17.** Alças de retroalimentação entre a glicose e a insulina do sangue, o glucagon, e as catecolaminas simpatoadrenais.

HOMEOSTASE METABÓLICA: O RESULTADO INTEGRADO DA REGULAÇÃO HORMONAL E DO SUBSTRATO/PRODUTO DAS VIAS METABÓLICAS

Os níveis de glicose sanguínea devem ser mantidos dentro de uma variação restrita e específica e são determinados pela absorção de alimento e pelo fluxo dos substratos energéticos recentemente absorvidos ou armazenados por diferentes vias metabólicas, que também devem atender as demandas energéticas de todas as células. O fluxo relativo de carbono por diferentes vias é determinado por reações enzimáticas-chave. As enzimas envolvidas são reguladas pelas concentrações de substrato e produto e pela regulação endócrina ou autônoma da expressão ou atividade gênica, ou ambos. A regulação hormonal destes passos enzimáticos-chave será discutida nesta seção.

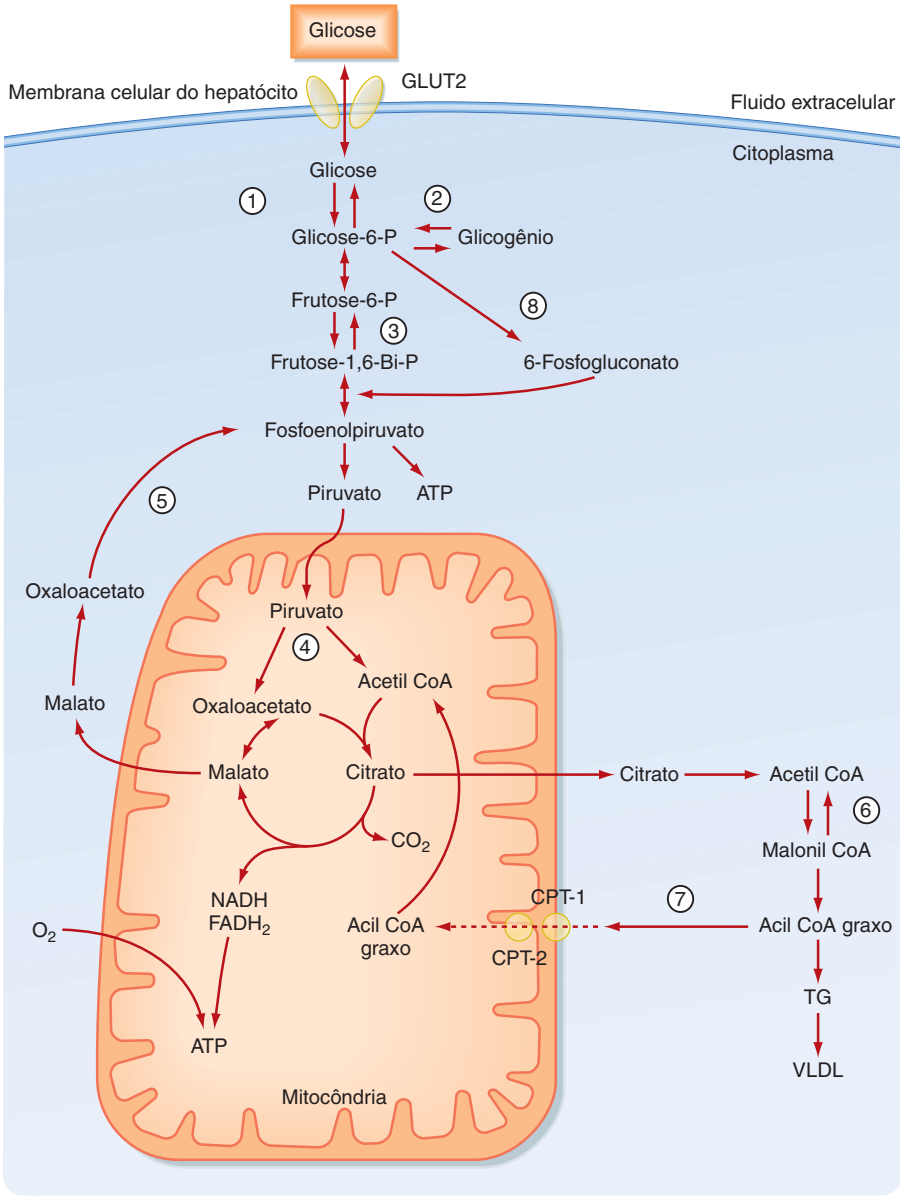
Transição do Estado Jejum para Alimentado Envolvendo Vias Anabólicas que Armazenam Energia

Insulina e Armazenamento de Glicose como Glicogênio e Triglicerídeos no Fígado

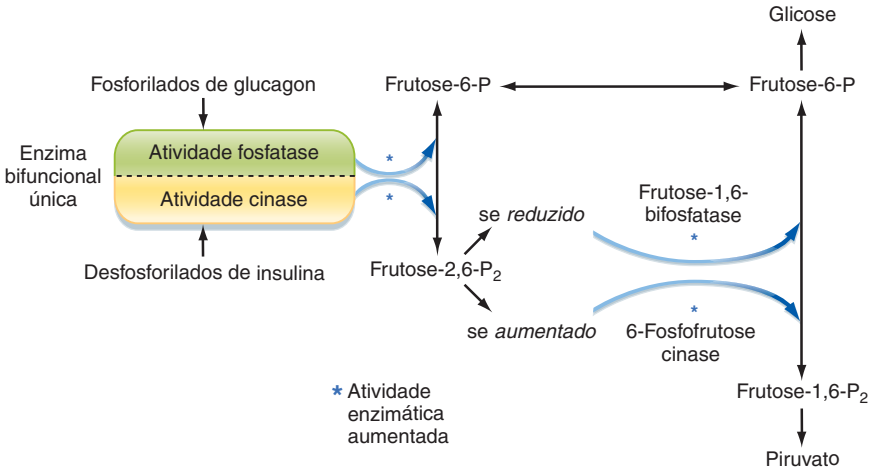
A ingestão de uma refeição mista estimula as células beta a liberar insulina, e a insulina rapidamente inibe a liberação de glucagon das células alfa adjacentes (Fig. 38-17). Isto resulta em um aumento na proporção insulina-glucagon na veia porta hepática quando entra no fígado. O fígado responde a este sinal aumentando a utilização da glicose hepática — primeiro aumentando a síntese de glicogênio. Uma vez que os estoques de glicogênio hepático (80 a 100 g) são reabastecidos, o excesso de glicose é usado para a síntese de TG (o fígado satisfaz sua própria necessidade energética principalmente da oxidação de AAs não ramificados no estado alimentado). A glicose é direcionada para a glicólise, que no fígado pode ser imaginada como uma via acessória para a síntese de TG. A glicólise promove o acúmulo de citrato, que serve para transportar o grupo acetil do acetil CoA para o citoplasma, onde a síntese de acil CoA graxo é realizada. A glicose também é direcionada para dentro da via não oxidativa, o desvio da hexose monofosfato, que é o principal fornecedor do NADH necessário para a síntese do acil CoA graxo. Além destas vias anabólicas de síntese de glicogênio e lipogênese com utilização da glicose, a alta proporção de insulina-glucagon inibe as vias hepáticas de glicogenólise e gliconeogênese para produção de glicose e inibe a oxidação hepática do acil CoA graxo. Isto ocorre pela estimulação de enzimas-chave e a inibição concomitante de enzimas contrárias. Este processo coordenado de ativação e repressão minimiza a geração de ciclos fúteis.

Alguns dos passos metabólico-chave que são regulados pela insulina no fígado são os seguintes:

1. *Aprisionar a glicose intracelular* (passo 1; Fig. 38-18). Embora a glicose entre nos hepatócitos por transportadores GLUT2 independentes de insulina, a insulina aumenta a retenção e utilização hepática da glicose pelo aumento da expressão de **glicocinase.** A insulina aumenta a expressão gênica de glicocinase pelo aumento da expressão e da ativação do fator de transcrição **proteína 1C ligadora do elemento regulado por esteróis (SREBP-1C),** que atua como "chave-mestra" no estado de alimentação para aumentar coordenadamente os níveis de diversas enzimas envolvidas na utilização da glicose e síntese de TG. A insulina previne um ciclo fútil de fosforilação-desfosforilação de glicose pela repressão da expressão gênica da enzima **G6Pase.**
2. *Síntese de glicogênio aumentada* (passo 2; Fig. 38-18). A insulina aumenta indiretamente a glicogênio sintase pela expressão aumentada de glicocinase pelo fato de altos níveis de G6P aumentarem alostericamente a atividade da glicogênio sintase. A insulina promove a desfosforilação e desse modo a ativação da **glicogênio sintase.** A insulina também previne um ciclo fútil de síntese de glicogênio/glicogenólise pela inibição da **glicogênio fosforilase.**
3. *Glicólise crescente.* A insulina aumenta a atividade da reação fosforilante limitante pela taxa e irreversível da F6P em frutose-6-fosfato, que é catalisada pela enzima **fosfofrutocinase-1 (PFK-1)** (passo 3; Fig. 38-18). A insulina promove a desfosforilação da enzima bifuncional **fosfofrutocinase-2/frutose bifosfatase,** desse modo ativando a função cinase e reduzindo a função fosfatase (Fig. 38-19). Isto resulta em níveis elevados de **frutose-2,6-bifosfato,** que é um ativador alostérico da PFK-1. A frutose-2,6-bifosfatase também inibe a enzima gliconeogênica **frutose-1,6-bifosfatase,** desse modo bloqueando um ciclo fútil de F6P ↔ frutose-1,6-bifosfato. Além disso, a frutose-1,6-bifosfato ativa a reação irreversível em direção ao fluxo



● **Figura 38-18.** Passos-chave hormonalmente regulados no metabolismo de glicose pelo fígado. Ver o texto para detalhes das reações individuais. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)



● **Figura 38-19.** Regulação das taxas relativas de gliconeogênese e glicólise pelas ações de ilhotas de hormônios em uma única enzima bifuncional. A insulina causa desfosforilação da enzima, desta forma transformando-a em cinase, que eleva o nível de frutose-2,6-bifosfatase. Este intermediário estimula a atividade da 6-fosfofrutose cinase e altera o metabolismo para piruvato (glicólise). A fosforilação da enzima bifuncional pelo glucagon a torna uma fosfatase, que reduz o nível de frutose-2,6-bifosfatase e com isso aumenta a atividade da frutose-1,6-bifosfatase e altera o metabolismo para glicose (gliconeogênese).

de conversão de fosfoenolpiruvato em piruvato, que é catalisada pela **piruvatocinase** (passos 4 e 5; Fig. 38-18). Desta forma, a insulina ativa a piruvatocinase indiretamente por um mecanismo de alimentação anterógrada (*feed-forward*) que é iniciado pela desfosforilação da fosfofrutocinase-2/frutose bifosfatase. A insulina também promove a desfosforilação da piruvatocinase, desta forma aumentando a atividade da enzima. A insulina aumenta a atividade da piruvato desidrogenase, que converte piruvato em acetil CoA, uma importante construção de bloqueio para a síntese de ácidos graxos. A insulina reprime a expressão gênica da enzima gliconeogênica **PEPCK,** que converte piruvato, por meio de transferência de oxaloacetato-malato-oxaloacetato para fora da mitocôndria, em fosfoenolpiruvato. Reprimindo a PEPCK, a insulina bloqueia um ciclo fútil de piruvato ↔ fosfoenolpiruvato.

4. *Síntese aumentada de TG* (passos 6-8; Fig. 38-18). Na presença de quantidades excessivas de glicose e AAs, o acetil CoA em excesso não é utilizado para a síntese de ATP pelo fígado. Ao invés disso, o acetil CoA é transferido da mitocôndria para o citosol em forma de citrato, que então é convertido de volta em acetil CoA e oxaloacetato pela enzima citosólica **ATP-citrato liase.** A insulina aumenta a expressão gênica da ATP-citrato liase pelo fator de transcrição SREBP-1C. Uma vez no citoplasma, o acetil CoA pode entrar na síntese dos ácidos graxos. O primeiro passo envolve a conversão do acetil CoA em malonil CoA pela enzima **acetil-CoA carboxilase.** A insulina estimula a expressão gênica da acetil-CoA carboxilase pelo fator de transcrição SREBP-1C. A insulina também promove a desfosforilação da acetil-CoA carboxilase, que ativa a enzima. Finalmente, pela promoção de vias (especialmente a glicólise) que geram altos níveis de citrato, a insulina aumenta a atividade da acetil-CoA carboxilase indiretamente pela ativação alostérica pelo citrato.

O malonil CoA é convertido no ácido graxo palmitato de 16 carbonos por adições repetidas de grupos acetil (com contribuição do malonil CoA) pelo **complexo de ácido graxo sintase (FAS).** A expressão gênica do FAS é aumentada pela insulina pelo fator de transcrição SREBP-1C. A síntese de palmitato também requer NADH. A principal fonte de NADH é a **via da pentose fosfato.** A primeira reação desta via converte G6P em 6-fosfogliconolactona pela enzima **G6P desidrogenase (G6PD)** e gera NADH. A insulina aumenta a expressão gênica de G6PD pelo fator de transcrição SREBP-1C. A insulina também estimula a **palmitoil-CoA dessaturase,** que produz ácidos graxos insaturados.

Ativando os passos que levam a geração de malonil CoA, a insulina indiretamente inibe a oxidação dos FFAs. O malonil CoA inibe a atividade CPT-I. Como resultado, os FFAs que são sintetizados não podem ser transportados para dentro da mitocôndria, onde entram em β-oxidação. Desta forma, o malonil CoA aumentado previne um ciclo fútil de síntese do FFA até a sua oxidação.

Os FFAs são convertidos em TGs pelo fígado e também são armazenados no fígado ou transportados para o tecido adiposo e músculo na forma de VLDL. A síntese de TG requer a presença de G3P. No fígado, a G3P é derivada de glicólise elevada por insulina ou da fosforilação do glicerol pela enzima **glicerol cinase.** A insulina promove agudamente a degradação da apoproteína VLDL apo B-100. Isto evita que o fígado secreta VLDL durante uma refeição, quando o sangue está rico em quilomícrons. Desta forma, o lipídeo produzido em resposta a insulina durante a refeição é liberado como VLDL durante o período interdigestivo e fornece uma importante fonte de energia para o músculo esquelético e cardíaco.

Insulina e a Utilização de Glicose pelo Músculo Esquelético e pelo Tecido Adiposo

A glicose que não é capturada pelo fígado contribui para a elevação pós-prandial nos níveis de glicose na circulação periférica (Fig. 38-20). A **tolerância à glicose** se refere à capacidade de um indivíduo de minimizar a elevação da concentração de glicose no sangue após uma refeição. O principal modo pelo qual a insulina promove a tolerância à glicose é a ativação dos trans-

NO NÍVEL CELULAR

O **SREBP-2** foi descoberto como um fator de transcrição que reside na membrana do retículo endoplasmático (RE). Na presença de colesterol intracelular alto, o SREBP-2 é retido no RE por uma proteína sensível a lipídeo chamada de SCAP (proteína de ativação de clivagem de SREBP). Em resposta a esteróis reduzidos, a SCAP acompanha o SREBP-2 até o complexo de Golgi, onde o SREBP é sequencialmente clivado por proteases e liberado no citoplasma. O SREBP-2 é então translocado para o núcleo e aumenta a transcrição de genes envolvidos na síntese e consumo de colesterol. Um membro desta família de fatores de transcrição descoberto recentemente é o **SREBP-1C,** que é altamente expresso nos adipócitos e no fígado. Em contrapartida ao SREBP-2, o SREBP-1C estimula genes envolvidos na síntese de ácido graxo e TG. A regulação do SREBP-1C ocorre no nível transcricional do gene SREBP-1C, com a clivagem induzida por ácidos graxos poliinsaturados e a ativação pela via da MAPK.

Os **receptores ativados por proliferação de peroxissomos (PPARs)** pertencem à superfamília de receptores nucleares que também inclui os receptores de hormônios esteroides e os receptores de hormônios tireoideos. Os PPARs heterodimerizam com os **receptores X retinoides** (RXRs). Ao contrário dos receptores de hormônios esteroides e tireoideos, os PPARs se ligam a ligantes na escala micromolar (*i. e.*, com baixa afinidade). Os PPARs se ligam a ácidos graxos saturados e insaturados, assim como a prostanoides naturais e sintéticos. O **PPARγ** é altamente expresso no tecido adiposo e em um menor nível no músculo esquelético e no fígado. Seus ligantes naturais incluem vários ácidos graxos poliinsaturados. O PPARγ regula genes que promovem o armazenamento de gordura. Ele também sinergiza com o SREBP-1C para promover a diferenciação dos adipócitos dos pré-adipócitos. Camundongos *knock-out* para PPARγ específicos para tecidos e mutações em PPARγ dominantes negativas em humanos dão origem à **lipodistrofia** (*i. e.*, ausência de tecido adiposo branco), que leva a depósitos de TG no músculo e no fígado (denominado esteatose), resistência à insulina, diabetes e hipertensão. As **tiazolidinedionas** são ligantes exógenos para PPARγ. Embora promovam o ganho de peso, níveis moderados de tiazolidinedionas aumentam significativamente a sensibilidade à insulina. O PPARγ também estimula a secreção de **adiponectina,** que promove a oxidação de lipídeos no músculo e na gordura e desse modo aumenta a sensibilidade à insulina. O **PPARα** é abundantemente expresso no fígado e em uma menor extensão nos músculos esquelético e cardíaco e no rim. O PPARα promove o consume e a oxidação dos FFAs. Desta forma, o PPARα é uma molécula antiesteatótica. Os **fibratos** são ligantes exógenos de PPARα e são utilizados para reduzir os depósitos de TG no músculo e no fígado, desse modo aumentando a sensibilidade à insulina. Um terceiro membro, o **PPARδ**, promove de forma similar a oxidação de ácidos graxos nos tecidos adiposo e muscular. O PPARδ promove o desenvolvimento de fibras musculares de contração lenta e oxidativas e aumenta a resistência muscular. O PPARδ possui um efeito positivo no metabolismo de lipoproteína pelo aumento da produção de apoproteínas apo A e do número de partículas de HDL.

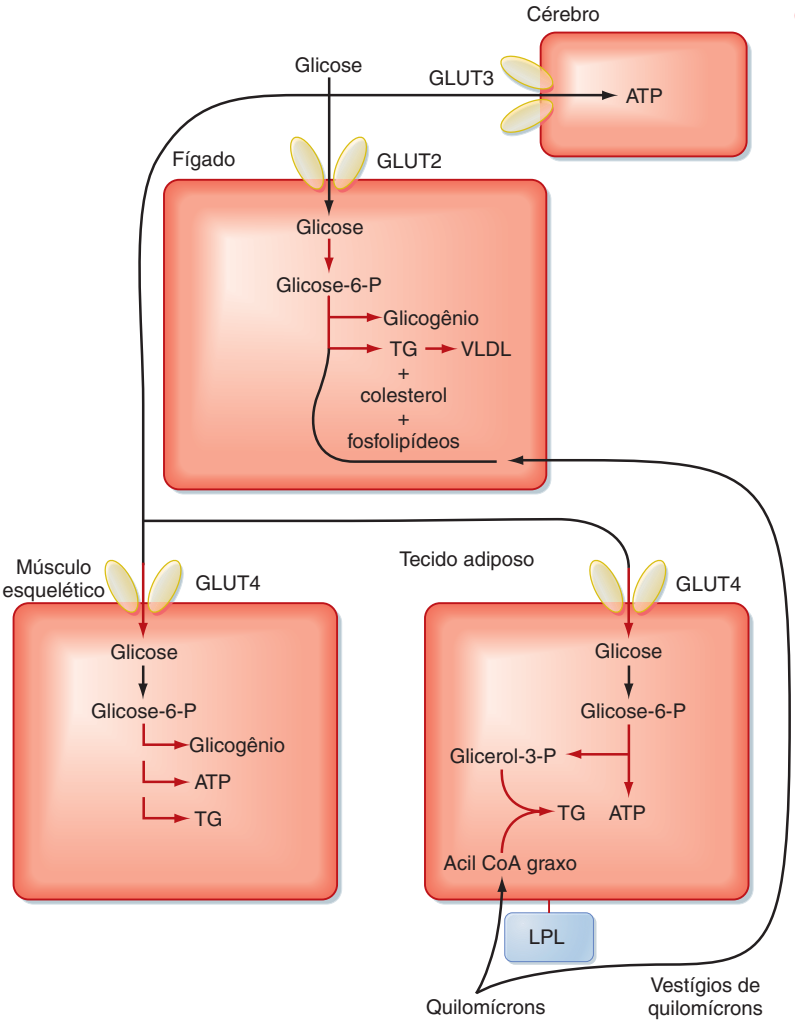
Outra família de fatores de transcrição sensíveis a lipídeos é a família do **receptor X hepático (LXR),** que é composta do LXRα e do LXRβ. O LXRα é expresso principalmente no tecido adiposo, fígado, intestino e rim, enquanto o LXRβ é expresso de forma ubiquitária. Os LXRs são relacionados aos PPARs por todos serem membros da família de receptores de hormônios nucleares e heterodimerizarem com RXR. Os LXRs são sensores de colesterol. Em condições de colesterol alto, os LXRs sobrerregulam a expressão das proteínas ATP-*binding cassette* (ABC). Diante do excesso de colesterol, os LXRs também elevam a expressão da proteína ABC no trato gastrointestinal, que promove o efluxo do colesterol dos enterócitos para o lúmen para excreção. Mutações nestes transportadores (ABCG5 e ABCG8) causam **sitosterolemia,** caracterizada pela absorção excessiva de colesterol e esteróis vegetais. No fígado, os LXRs promovem a conversão do colesterol em ácidos biliares para excreção ou em ésteres de colesterol para armazenamento. Nesta última ação, os LXRs elevam a expressão de SREBP-1C, desse modo aumentando a necessidade de acil CoAs graxos para esterificação.

portadores de glicose no músculo esquelético. A insulina estimula a translocação de transportadores GLUT4 preexistentes para a membrana da célula e promove o armazenamento de glicose no músculo pela estimulação de síntese de glicogênio. Entretanto, a quantidade relativa de glicose utilizada para reabastecer os estoques de glicose *versus* a quantidade usada para obter energia é dependente da quantidade de atividade física que um indivíduo está envolvido durante ou logo após uma refeição.

A insulina também estimula o consumo de glicose dependente de GLUT4 e a subsequente glicólise no tecido adiposo (Fig. 38-20). O tecido adiposo utiliza a glicólise para atender as necessidades energéticas, mas também para a geração de G3P, que é necessária para a re-esterificação dos FFAs em TGs. Como no fígado e no músculo esquelético, o consumo excessivo de carboidrato também pode levar à lipogênese estimulada por insulina no tecido adiposo.

Insulina e Armazenamento de Lipídeos Ingeridos no Tecido Adiposo

A insulina estimula a expressão de **LPL** dentro das células adiposas e sua migração para o lado apical do endotélio nos capilares adiposos (Fig. 38-20). Esta ação da insulina promove a liberação de FFAs dos quilomí-



● **Figura 38-20.** Divisão da glicose e de TG durante o período digestivo (alta proporção de insulina-glucagon). As vias assinaladas são estimuladas por insulina.

NA CLÍNICA

O **diabetes melito** é uma doença na qual os níveis de insulina ou a resposta dos tecidos a insulina (ou ambos) são insuficientes para manter os níveis plasmáticos de glicose normais. Embora o diagnóstico de diabetes seja baseado principalmente na glicose plasmática, o diabetes também promove desequilíbrios nos níveis circulantes de lipídeos e de lipoproteínas (*i. e.*, **dislipidemia**). Em jejum normal (*i. e.*, sem consumo calórico por pelo menos 8 horas), os níveis de glicose plasmática devem estar abaixo de 110 mg/dL. Um paciente é considerado apresentando controle prejudicado da glicose se os níveis plasmáticos de glicose em jejum estiverem entre 110 e 126 mg/dL, e o diagnóstico de diabetes é realizado se a glicose plasmática em jejum exceder 126 mg/dL em 2 dias sucessivos. Outra abordagem para o diagnóstico do diabetes é o teste oral de tolerância à glicose. Após o jejum durante a noite, é dado ao paciente um *bolus* de glicose oralmente (geralmente 75 g), e os níveis de glicose sanguínea são mensurados em 2 horas. Uma concentração plasmática de glicose em 2 horas maior que 200 mg/dL em 2 dias consecutivos é suficiente para realizar o diagnóstico de diabetes. O diagnóstico de diabetes também é indicado se o paciente apresentar sintomas associados a diabetes e possuir um nível de glicose plasmática em jejum maior que 200 mg/dL.

O diabetes melito é atualmente classificado como **tipo 1 (T1DM)** ou **tipo 2 (T2DM).** O **T2DM** é de longe a forma mais comum e responde por 90% dos casos diagnosticados. Entretanto, a T2DM em geral é uma doença progressiva que permanece indiagnosticável em porcentagem significativa de pacientes por muitos anos. O T2DM com frequência é associado a obesidade visceral e falta de exercícios — de fato, o T2DM relacionado à obesidade está atingindo proporções epidêmicas por todo o mundo. Geralmente, existem múltiplas causas para o desenvolvimento da T2DM em um dado indivíduo que são associadas a deficiências na capacidade dos órgãos-alvo de responder a insulina (*i. e.*, **resistência à insulina**), junto com algum grau de **deficiência de células beta.** A sensibilidade à insulina pode estar comprometida no nível do receptor de insulina (IR) ou no nível da sinalização pós-

NA CLÍNICA — cont.

receptor. O T2DM parece ser consequência de resistência à insulina, seguida de hiperinsulinemia reativa, mas fundamentalmente por **hipoinsulinemia relativa** (*i. e.*, liberação inadequada de insulina para compensar a resistência do órgão final; Fig. 38-21) e **insuficiência da célula beta.**

As causas subjacentes de resistência à insulina diferem entre os pacientes. Três causas subjacentes principais de resistência à insulina induzida por obesidade são as seguintes:

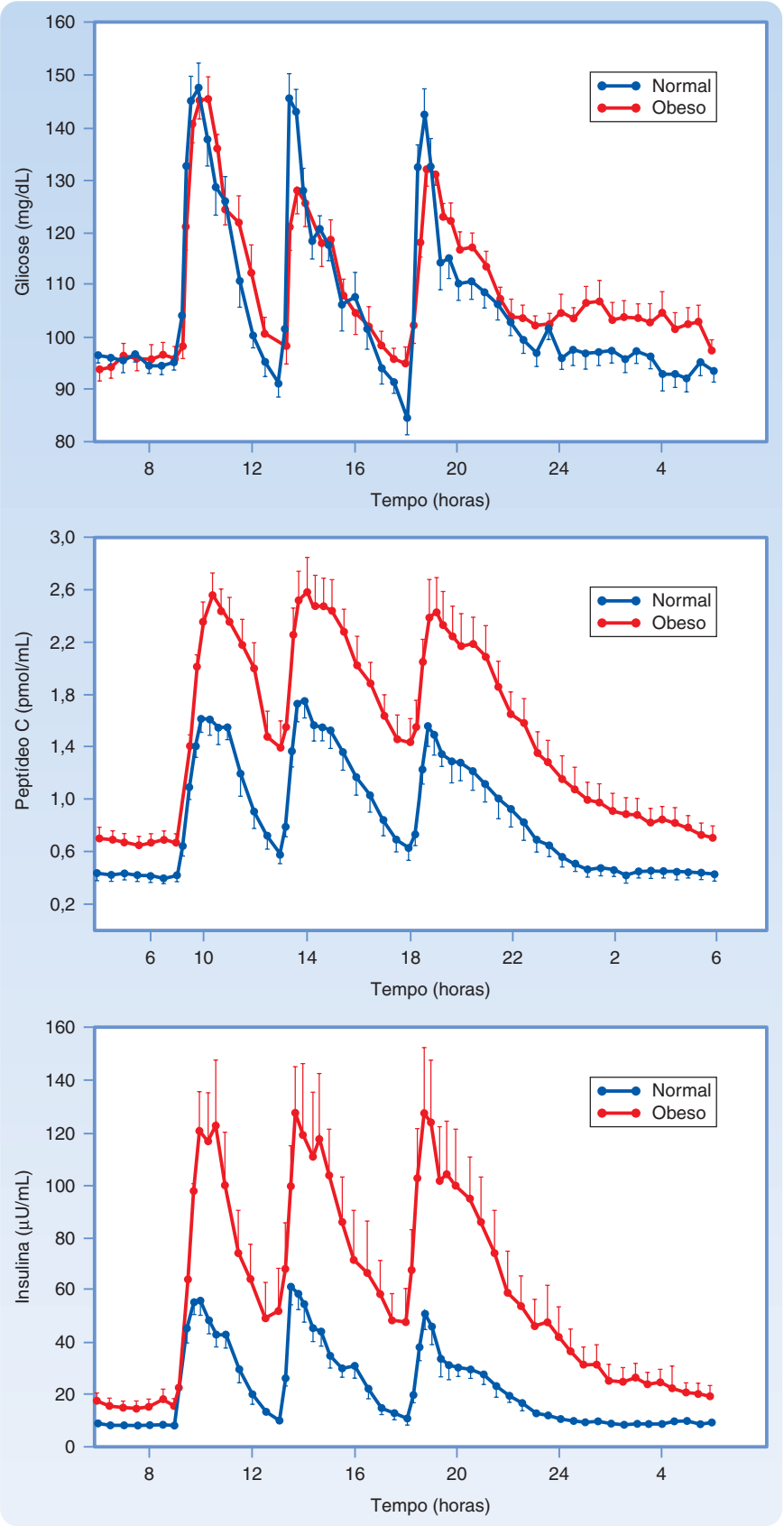
1. Capacidade reduzida da insulina em aumentar a tomada de glicose mediada por GLUT4, especialmente pelo músculo esquelético. Esta função, que é especificamente uma parte da regulação **glicometabólica** pela insulina, pode ocorrer devido a um acúmulo excessivo de TG no músculo em indivíduos obesos. O consumo calórico excessivo induz hiperinsulinemia. Inicialmente isto leva a uma tomada excessiva de glicose para o músculo esquelético. Assim como no fígado, calorias excessivas na forma de glicose promovem a lipogênese e, pela geração de malonil CoA, a repressão da oxidação do acil CoA graxo. Subprodutos da síntese de ácidos graxos e TGs, como o diacilglicerol e a ceramida, podem se acumular e estimular as vias de sinalização (p. ex., vias dependentes de proteinocinase C) que antagonizam a sinalização das proteínas IR ou IRS, ou ambas. Desta forma, a resistência à insulina no músculo esquelético em indivíduos obesos pode se dever à **lipotoxicidade.**
2. Capacidade reduzida da insulina em reprimir a produção da glicose hepática. O fígado produz glicose por meio de glicogenólise em curto prazo e por gliconeogênese em longo prazo. A capacidade da insulina de reprimir enzimas hepáticas chaves nestas duas vias (Fig. 38-18) é atenuada nos indivíduos resistentes à insulina. A resistência à insulina no fígado também pode ocorrer devido à lipotoxicidade em indivíduos obesos (p. ex., **fígado obeso** ou **esteatose hepática**). O tecido adiposo visceral parece afetar a sinalização por insulina no fígado de várias maneiras, além dos efeitos da lipotoxicidade. Por exemplo, o tecido adiposo visceral libera a citocina **fator-α de necrose tumoral (TNF-α),** que tem demonstrado antagonizar as vias de sinalização de insulina. Além disso, o TG no tecido adiposo visceral apresenta uma alta taxa de circulação (possivelmente por causa da rica inervação simpática), de forma que o fígado é exposto a altos níveis de FFAs, que exarcebam mais a lipotoxicidade hepática.
3. Incapacidade da insulina de reprimir a lipase sensível a hormônio ou aumentar a LPL no tecido adiposo (ou ambos). HSL alta e LPL baixa são os principais fatores da dislipidemia associada à resistência à insulina e ao diabetes. Embora os fatores que resistem às ações da insulina na HSL e na LPL não sejam completamente compreendidos, existem evidências para a produção aumentada de fatores parácrinos diabetogênicos no tecido adiposo, como o TNF-α. A dislipidemia é caracterizada como uma hipertrigliceridemia com partículas grandes de VLDL ricas em TG produzidas pelo fígado. Por causa de seu alto conteúdo de TG, as VLDLs e as LDLs grandes são digeridas de forma muito eficiente, desta forma dando origem a pequenas partículas densas de LDL, que são muito aterogênicas. Além disso, o HDL obtido com excesso de TG é trocado por ésteres de colesterol, que parecem encurtar a meia-vida circulante do HDL e das apoproteínas apo A. Desta forma, existem baixos níveis de partículas de HDL, que normalmente desempenham um papel protetor contra doença vascular.

O **diabetes melito tipo 1** é caracterizado pela destruição, quase sempre por um mecanismo imunológico, das células beta. A T1DM também é denominada "diabetes melito dependente de insulina".

As características da T1DM incluem:

1. Pessoas com T1DM necessitam de insulina exógena para manter a vida e prevenir a cetose; quase nenhuma insulina pancreática é produzida.
2. Existe um dano patológico para as células beta pancreáticas. A insulinite com infiltração de célula mononuclear pancreática é um aspecto característico no início desta desordem. As citocinas podem estar envolvidas na destruição precoce do pâncreas.
3. Pessoas com T1DM são propensas a cetose.
4. Noventa por cento dos casos começam na infância, principalmente entre 10 e 14 anos de idade. Esta observação comum levou a aplicação do termo "diabetes juvenil" a este distúrbio. Este termo não é mais utilizado porque a T1DM pode surgir em qualquer momento da vida, embora quadro juvenil seja o padrão típico.
5. Autoanticorpos de ilhotas celulares frequentemente estão presentes em torno do período de início. Se a T1DM é induzida por um vírus, os autoanticorpos são transitórios. Ocasionalmente, os anticorpos persistirão por um longo período, particularmente se estiverem associados a outros distúrbios imunológicos.

Cerca de 50% da T1DM está relacionada a problemas com o complexo principal de histocompatibilidade no cromossomo 6. Ele é correlacionado com uma frequência elevada de certos alelos do antígeno dos leucócitos humanos (HLA). Os tipos DR3 e DR4 de HLA são mais comumente associados ao diabetes.



● **Figura 38-21.** Perfil de 24 horas de glicose, peptídeo C, e insulina plasmáticas em humanos de peso normal (*linhas azuis*) e obesos (*linhas vermelhas*). Observar as elevações paralelas com cada refeição, o rápido retorno em direção ao ponto inicial, e a resposta exagerada das células beta na obesidade. (Dados de Polonsky K et al: J Clin Invest 81:442, 1988.)

crons dentro do tecido adiposo. A insulina também estimula a translocação das proteínas de transporte de ácidos graxos para a membrana celular que facilita o movimento dos FFAs para dentro dos adipócitos e a ativação dos FFAs pela sua conversão em acil CoAs graxos. A insulina estimula a glicólise nos adipócitos, que geram a G3P necessária para a re-esterificação dos FFAs em TGs. A insulina também inibe a **lipase sensível a hormônio.**

Insulina e Síntese de Proteína

A insulina promove a síntese de proteína no músculo e no tecido adiposo pela estimulação da captação de AAs e tradução de RNAm. A insulina também inibe a proteólise. Embora o fígado utilize AAs para a síntese de ATP, a insulina também promove a síntese de proteínas durante o período digestivo e atenua a atividade das enzimas do ciclo da ureia no fígado.

LIBERAÇÃO DE ENERGIA DURANTE O PERÍODO INTERDIGESTIVO OU JEJUM PROLONGADO

O Fígado e uma Alta Proporção Glucagon-Insulina durante o Jejum

Os níveis de nutrientes no sangue caem algumas horas após uma refeição, desse modo levando a níveis menores de secreção de insulina. Consequentemente, os efeitos estimulatórios e inibitórios da insulina nos tecidos hepático, muscular e adiposo são atenuados. A redução na insulina também alivia a inibição da secreção de glucagon. Desta forma, o fígado é exposto a uma proporção crescente de glucagon-insulina durante o período interdigestivo e o jejum, que promovem os seguintes efeitos no metabolismo hepático:

1. A glicogênio fosforilase é ativada pela proteinocinase A (PKA) e da fosforilase cinase (passo 2, Fig. 38-18). Em contrapartida, a glicogênio sintase é inibida pela fosforilação. Desta forma, a glicogenólise excede a síntese de glicogênio e sustenta a produção de glicose hepática por cerca de 12 horas no início de um jejum.
2. Enzimas gliconeogênicas são aumentadas pelas enzimas glicolíticas (passos 1, 3, 4, 5; Fig. 38-18). O glucagon aumenta o PEPCK no nível transcricional enquanto inibe a piruvatocinase por fosforilação. A proporção elevada de glucagon-insulina também aumenta a frutose-1,6-bifosfatase e a G6Pase enquanto inibe as enzimas contrárias fosfofrutocinase-1 e glicocinase, respectivamente. A gliconeogênese se inicia após a glicogenólise como a principal via de produção da glicose hepática e continua a manter os níveis de glicose sanguínea por dias durante um jejum prolongado.
3. A lipogênese é inibida, em parte, pela inibição dependente de fosforilação da acetil CoA carboxilase e pela ativação da enzima contrária malonil CoA descarboxilase (passo 6, Fig. 38-18). A redução em malonil CoA também atenua a inibição no transportador CPT-I (passo 7, Fig. 38-18). Isto permite um transporte mais eficiente de acil CoAs graxos para dentro da mitocôndria. O fígado pode então usar os FFAs circulantes para obter energia, mas também para sintetizar corpos cetônicos (Fig. 38-4). A cetogênese suplementa a glicose sanguínea de forma que o cérebro pode usar os corpos cetônicos após vários dias de jejum.

Metabolismo Hepático

Conforme o conteúdo de glicogênio hepático depletado, o fígado muda para gliconeogênese para manter os níveis de glicose sanguínea. Entretanto, a capacidade do fígado de gerar glicose é dependente da sua capacidade de obter níveis suficientes de substratos (lactato, AAs e glicerol) para a gliconeogênese. Estes substratos se originam principalmente no músculo esquelético e no tecido adiposo (Fig. 38-22). A maioria do glucagon é inativada pelo fígado, de forma que o hormônio tem um pequeno efeito no tecido adiposo. Não existem receptores para glucagon no músculo. Desta forma, a liberação de substratos gliconeogênicos é promovida pela ausência de insulina combinada com níveis elevados das catecolaminas epinefrina e norepinefrina. A epinefrina e a norepinefrina são liberadas em resposta à hipoglicemia crônica por meio de um mecanismo autonômico que se origina no hipotálamo. As catecolaminas amplificam os efeitos do glucagon no fígado e atuam como os principais hormônios contrarregulatórios (ou neurotransmissor no caso da norepinefrina) da insulina no músculo esquelético e no tecido adiposo.

No músculo esquelético, uma alta proporção de catecolamina-insulina promove o aumento da proteólise e a redução da síntese proteica (Fig. 38-22). Isto resulta na liberação de AAs gliconeogênicos e cetogênicos. Pelo fato de o músculo esquelético mudar para o uso de FFAs para a obtenção de energia durante o jejum, a piruvato desidrogenase é inibida pelo acetil CoA relativamente abundante gerado pela β oxidação. Desta forma, mais piruvato é convertida em lactato, que é liberado para ser utilizado pelo fígado para a gliconeogênese.

No tecido adiposo, uma alta proporção de catecolaminas-insulina estimula a fosforilação da **lipase sensível a hormônio** e **proteínas perilipina** que cercam as gotículas de gordura. As perilipinas fosforiladas se dissociam da interface TG-citoplasma e permitem o acesso da lipase sensível a hormônio, que é ativada pela fosforilação. A desesterificação completa dos TGs resulta em FFAs e glicerol (Fig. 38-22). Os FFAs circulam do sangue como complexos FFA-albumina e são utilizados por vários tecidos (incluindo músculo esquelético, fígado e tecido adiposo) para a obtenção de energia. Este uso dos FFAs, especialmente pelo músculo esquelético, representa uma **"economia de glicose"** muito importante. Isto significa que os FFAs competem pelas enzimas envolvidas na oxidação da glicose, com o resultado de que menos glicose é consumida pelo músculo e por outros tecidos. A alta proporção de catecolamina-insulina também minimiza a capacidade do músculo esquelético de obter glicose pelos transportadores GLUT4. Consequentemente, a ação de economia de glicose dos FFAs aumenta indiretamente a disponibilidade de glicose no sangue para os tipos celulares que são usuários obrigatórios de glicose.

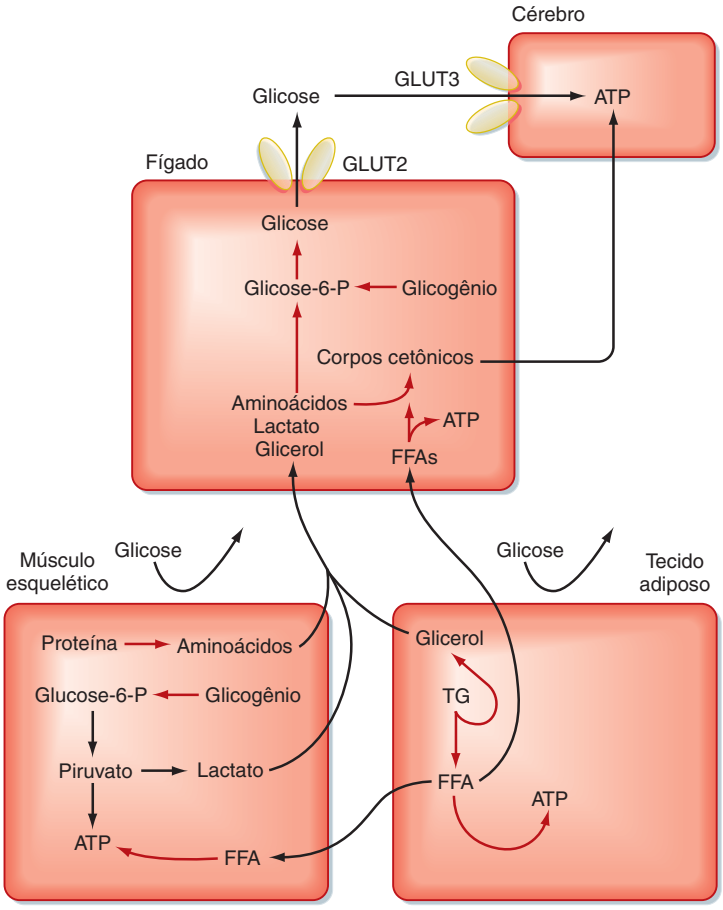
Após vários dias de jejum, os corpos cetônicos circulantes podem ser utilizados pelo cérebro (Fig. 38-22). Isto estabelece menor demanda no fígado para manter os níveis normais de glicose.

Em resumo, durante o jejum, tanto o músculo esquelético quanto o tecido adiposo contribuem diretamente para a glicose sanguínea circulante pela liberação de

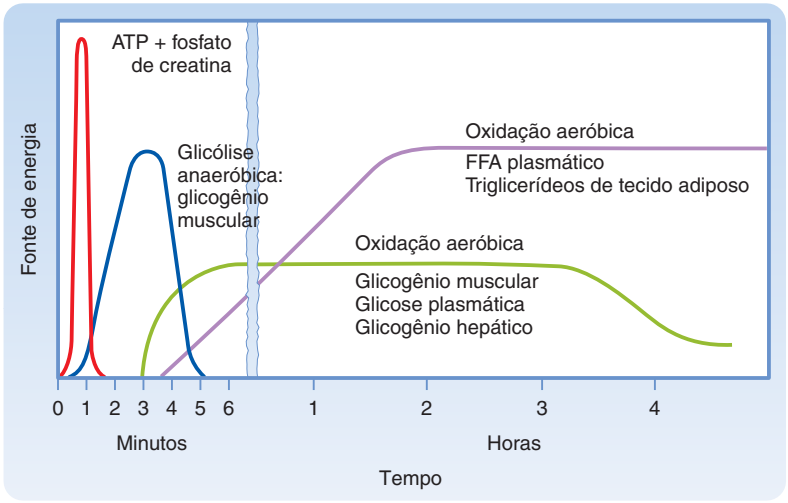
substratos gliconeogênicos (lactato, AAs, glicerol) e indiretamente pela liberação dos FFAs, que permitem ao músculo esquelético e a outros tecidos consumir menos glicose. Finalmente, a liberação de FFAs e AAs cetogênicos possibilita a cetogênese pelo fígado.

LIBERAÇÃO DE ENERGIA DURANTE O EXERCÍCIO

A resposta metabólica ao exercício parece com a resposta ao jejum de forma que a mobilização e geração de combustíveis por oxidação são fatores predominantes. O tipo e as quantidades de substrato gasto variam com a intensidade e a duração do exercício (Fig. 38-23). Para um exercício muito intenso e curta duração (p. ex., uma corrida de 10 a 15 segundos), a fosfocreatina e o ATP armazenados fornecem energia em uma taxa de aproximadamente 50 kcal/min. Quando estes estoques são reduzidos, um exercício adicional intenso de até 2 minutos pode ser sustentado pela quebra de glicogênio muscular em G6P, com a glicólise produzindo a energia necessária (em uma taxa de 30 kcal/min). Esta



● **Figura 38-22.** Utilização de glicose, TG e proteína durante o período interdigestivo ou jejum (baixa proporção de insulina-glucagon). Os passos assinalados são promovidos por glucagon ou epinefrina/norepinefrina, ou ambos.



● **Figura 38-23.** Fontes de energia durante exercício. Observar o uso sequencial de correntes de fosfato de alta energia armazenados, glicogênio, glicose circulante e FFAs circulantes. O último domina a execução do exercício.

fase anaeróbica não é limitada pela redução do glicogênio muscular, mas ao invés disso pelo acúmulo rápido de ácido lático nos músculos em exercício e na circulação.

Após vários minutos de exercício anaeróbico exaustivo, um débito de 10 a 12 L de O_2 pode ser acumulado. Isto deve ser reparado antes que o exercício seja repetido. De 6 a 8 L de O_2 são necessários ou para ressintetizar o ácido lático acumulado de volta em glicose no fígado ou para oxidá-lo em CO_2. Cerca de 2 L de O_2 são necessários para reabastecer os estoques normais de ATP e fosfocreatinina no músculo. Outros 2 L de O_2 reabastecerão o O_2 normalmente presente nos pulmões e nos fluidos corporais e o O_2 ligado a mioglobina e a hemoglobina.

Para períodos menos intensos, mas longos de exercício, a oxidação aeróbica dos substratos é necessária para produzir a energia necessária (em um máximo de aproximadamente 12 kcal/min). Substratos da circulação são adicionados ao glicogênio muscular (Fig. 38-23). Após alguns minutos, o consumo de glicose plasmática aumenta drasticamente, até 30 vezes em alguns grupos de músculos. Embora o consumo em repouso de glicose pelo músculo seja regulado pela insulina e este efeito aumente de alguma forma com exercício, o principal aumento no transporte de glicose para o músculo é mediado por um fator independente de insulina. Durante o exercício, os níveis intracelulares de glicose e ATP inicialmente caem e os níveis de AMP sobem. O AMP então estimula de forma importante o transporte de glicose pela ativação da AMP cinase. Para compensar este esvaziamento da glicose extracelular e para manter um nível normal de glicose plasmática, a produção hepática de glicose deve aumentar em até cinco vezes. Inicialmente, isto ocorre em grande parte na glicogenólise. De fato, a resistência pode ser melhorada por uma alta ingestão de carboidratos por vários dias antes de um exercício prolongado (p. ex., uma corrida de maratona) porque isto aumenta os estoques de glicogênio tanto do fígado quanto do músculo. Com exercícios de longa duração, entretanto, a gliconeogênese se torna cada vez mais importante à medida que os estoques de glicogênio do fígado se depletam. Para apoiar a gliconeogênese, os AAs são liberados cada vez mais por proteólise muscular, e seu consumo fracional pelo fígado é aumentado. As atividades das enzimas gliconeogênicas-chave, como o PEPCK, são aumentadas, e a transcrição de seus genes é estimulada. Estes eventos são coordenados pela atividade neural simpática aumentada e pelos efeitos relativos da proporção glucagon-insulina.

Por fim, os ácidos graxos liberados dos TGs no tecido adiposo formam o substrato energético predominante, e fornecem dois terços das necessidades durante um exercício mantido. Os níveis de AMP aumentados ativam precocemente a AMP cinase, que fosforila e desta forma reduz muito a atividade da enzima acetil CoA carboxilase. Desta forma, os níveis de malonil CoA, o produto da carboxilação do acetil CoA, caem. Isto libera a inibição do CPT pelo malonil CoA e desta forma promove a entrada de ácidos graxos na mitocôndria, onde sua oxidação fornece energia para o trabalho muscular mantido. Exceto por elevações nos níveis circulantes de piruvato e lactato, que resultam de uma glicólise muito aumentada, o padrão de mudança em outros substratos plasmáticos é similar àqueles induzidos por jejum, mas ocorre em um período muito mais curto. Durante a recuperação de um exercício, os estoques de glicogênio do músculo e do fígado devem ser reconstruídos, o que requer consumo de energia. Alguma energia também é necessária durante este período para reciclar o FFAs não gasto de volta em TGs.

LEPTINA E TECIDO ADIPOSO

O tecido adiposo não é contíguo, mas espalhado pelo corpo. Existem duas formas de tecido adiposo, o **tecido adiposo marrom (TAM)** e o **tecido adiposo branco (TAB).** O TAM desempenha um papel importante na termogênese em recém-nascidos, mas o TAM é reduzido em humanos adultos. O TAB desempenha três papéis gerais. Primeiro, o TAB é utilizado para amortecimento (p. ex., nas órbitas em torno dos globos oculares). Segundo, a grande maioria do TAB é utilizado como um depósito de armazenamento metabólico que pode ser mobilizado para a liberação de FFAs e glicerol em períodos de jejum. Terceiro, o TAB envolvido no estoque de nutrientes também funciona como um órgão endócrino clássico.

O TAB é composto por vários tipos celulares. As células de armazenamento de TG são denominadas **adipócito.** Estas células se desenvolvem de pré-adipócitos durante a gestação em humanos. Este processo de diferenciação do adipócito, que pode continuar durante a vida, é promovido por vários fatores de transcrição. Um destes fatores é a **proteína 1C ligadora do elemento regulado por esteróis.** A SREBP-1C regula os genes envolvidos na síntese de FFA e TG. A SREBP-1C é ativada por lipídeos, assim como por insulina e vários fatores de crescimento e citocinas. Outro fator de transcrição importante no TAB é o **PPARγ.** O PPARγ ativado promove a expressão de genes envolvidos no armazenamento

NA CLÍNICA

Várias doenças que afetam a função muscular e a capacidade de execução de exercícios resultam de doenças genéticas nos passos de geração de energia. (1) Na **doença de McArdle**, ou **deficiência da fosforilase muscular,** o glicogênio não pode ser quebrado rapidamente em G6P, e, portanto dor e fraqueza ocorrem mesmo durante um exercício breve. O prejuízo na glicólise por causa da ausência de substrato é demonstrado pelos níveis inapropriadamente baixos de lactato venoso após um exercício anaeróbico no músculo do antebraço com influxo arterial ocluído. (2) Na **doença de von Gierke** ou **deficiência de G6Pase,** a liberação de glicose hepática é prejudicada, e isto limita o fornecimento de glicose durante a fase inicial do exercício. (3) Deficiências das enzimas de β oxidação, carnitina ou CPT (necessária para transferir FFA para dentro da mitocôndria) evitam o uso eficiente de FFA. Isto restringe a capacidade de exercício e produz fraqueza muscular e dor. As condições (2) e (3) também levam à hipoglicemia durante o jejum pelo fato de a produção hepática de glicose ser reduzida.

de TG. Desta forma, um aumento no consumo de alimentos leva a ativação de SREBP-1C e PPARγ, que aumenta a diferenciação dos pré-adipócitos em pequenos adipócitos e a sobrerregulação de enzimas dentro destas células para permitir o armazenamento da gordura em excesso. As **tiazolidinedionas** são ativadores farmacológicos de PPARγ que são usados para tratar a resistência à insulina e a T2DM.

O tecido adiposo produz fatores parácrinos e endócrinos, incluindo a adiponectina, TNF-α, resistina, interleucina-6, angiotensinas e proteína estimuladora de acilação. Os papéis destes fatores em humanos são pouco conhecidos, e desta forma não serão considerados em detalhes.

Leptina

A **leptina** é uma proteína derivada de adipócito que sinaliza informação para o hipotálamo sobre o grau de adiposidade e nutrição, que por sua vez controla o comportamento alimentar e o gasto de energia. Camundongos e humanos com deficiência de leptina se tornam morbidamente obesos. Entretanto, a administração de leptina em indivíduos que sofrem de obesidade induzida pela dieta não apresenta um efeito anoréxico ou de consumo de energia significativo. De fato, indivíduos obesos já apresentam níveis endógenos de leptina circulantes elevados e parecem desenvolver **resistência à leptina.**

A leptina possui um papel importante na liporegulação em tecidos periféricos. A leptina protege os tecidos periféricos (p. ex., o fígado, músculo esquelético, músculo cardíaco, células beta) do acúmulo de muito lipídeo pelo armazenamento direto do excesso de consumo calórico dentro do tecido adiposo. Esta ação da leptina, embora contrária às ações lipogênicas da insulina, contribui significativamente para a manutenção da sensibilidade à insulina (como definida pelo consumo de glicose dependente de insulina) em tecidos periféricos. A leptina também atua como um sinal de que o corpo possui estoques de energia suficientes para permitir a reprodução e para aumentar a eritropoiese, linfopoiese e mielopoiese. Por exemplo, em mulheres que sofrem de anorexia nervosa, os níveis de leptina são extremamente baixos e resultam em esteroides ovarianos baixos, amenorreia (ausência de sangramento menstrual), anemia pela baixa produção de eritrócitos e disfunção imunológica.

Estrutura, Síntese e Secreção

A leptina, uma proteína de 16 kDa secretada por adipócitos maduros, está estruturalmente relacionada às citocinas. Desta forma, ela algumas vezes é referida como uma **adipocitocina.** Os níveis circulantes de leptina têm uma relação direta com os estados adiposo e nutricional. A produção de leptina é aumentada pela insulina, que prepara o corpo para a divisão correta dos novos nutrientes. A leptina é inibida pelo jejum e perda de peso e por sinais lipolíticos (p. ex., AMPc elevado e agonistas β_3).

A obesidade induzida por dieta, a idade avançada e a T2DM estão associadas à resistência à leptina. Desta forma, os mecanismos que desligam a sinalização da leptina são alvos terapêuticos potenciais.

Armazenamento de Energia

A quantidade de energia armazenada por um indivíduo é determinada pelo consumo calórico e calorias gastas como energia por dia. Em muitos indivíduos, o consumo e a produção estão em equilíbrio, de forma que o peso permanece relativamente constante. Entretanto, a abundância de economia de alimentos altamente gordurosos e com alto teor de carboidratos, juntamente com um estilo de vida mais sedentário, atualmente tem contribuído para uma pandemia de obesidade e das sequelas patológicas desta obesidade, incluindo a T2DM e doença cardiovascular.

A maioria da energia armazenada consiste em gordura, e os indivíduos variam muito na quantidade e porcentagem de peso corporal que responde pelo tecido adiposo. Cerca de 25% da variação na gordura corporal total parece ocorrer devido a fatores genéticos. A influência genética sobre a massa de gordura é sustentada pela (1) tendência para a massa corporal de uma criança adotada em se correlacionar melhor com aquela de seus pais biológicos do que com a dos seus pais adotivos; (2) a maior similaridade dos estoques adiposos em gêmeos idênticos (monozigóticos), se criados juntos ou separados, do que em gêmeos fraternos (dizigóticos); (3) a maior correlação entre os ganhos no peso corporal e gordura abdominal em gêmeos idênticos do que em gêmeos fraternos quando ingerem um excesso calórico; e (4) a descoberta de vários genes que causam obesidade.

Além disso, o ambiente gestacional tem um efeito profundo na massa corporal do adulto. O efeito da dieta materna no peso e na composição corporal do filho é chamado de **programação fetal.** Baixo peso ao nascimento se correlaciona com um risco aumentado para obesidade, doença cardiovascular e diabetes. Estas descobertas sugerem que a eficiência do metabolismo fetal tem plasticidade e pode ser alterado pelo ambiente dentro do útero. O desenvolvimento de um metabolismo "econômico" pode ser vantajoso para um indivíduo nascido de uma mãe que recebeu uma nutrição precária e para uma vida que significa uma subnutrição crônica.

Índice de Massa Corporal

A mensuração da adiposidade é o índice de massa corporal (IMC). O IMC de um indivíduo é calculado como

● Equação 38-1

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)}/\text{Altura (m)}^2$$

O IMC de indivíduos magros saudáveis varia de 20 a 25. Um IMC maior que 25 indica que o indivíduo está acima do peso, enquanto que um IMC maior que 30 indica obesidade. A condição de estar acima do peso ou obeso é um fator de risco para várias patologias, incluindo resistência à insulina, dislipidemia, diabetes, doença cardiovascular e hipertensão.

O tecido TAB é dividido em depósitos subcutâneo e intra-abdominal (visceral). O TAB intra-abdominal se refere principalmente a gordura omental e a mesentérica e é o menor dos dois depósitos. Estes depósitos recebem diferentes suprimentos de sangue que são drenados de forma fundamentalmente diferente de forma que o retorno venoso da gordura intra-abdominal vai para o sistema porta hepático. Desta forma, os FFAs derivados do depósito intra-abdominal são em sua maioria depurados pelo fígado, enquanto a gordura subcutânea é o principal local para fornecimento de FFAs para o músculo durante o exercício ou jejum. A regulação do tecido adiposo intra-abdominal ou subcutâneo também

é diferente. A gordura abdominal é altamente inervada por neurônios autônomos e possui uma alta taxa de reciclagem. Além disso, estes dois depósitos apresentam diferenças na produção de hormônios e atividade enzimática.

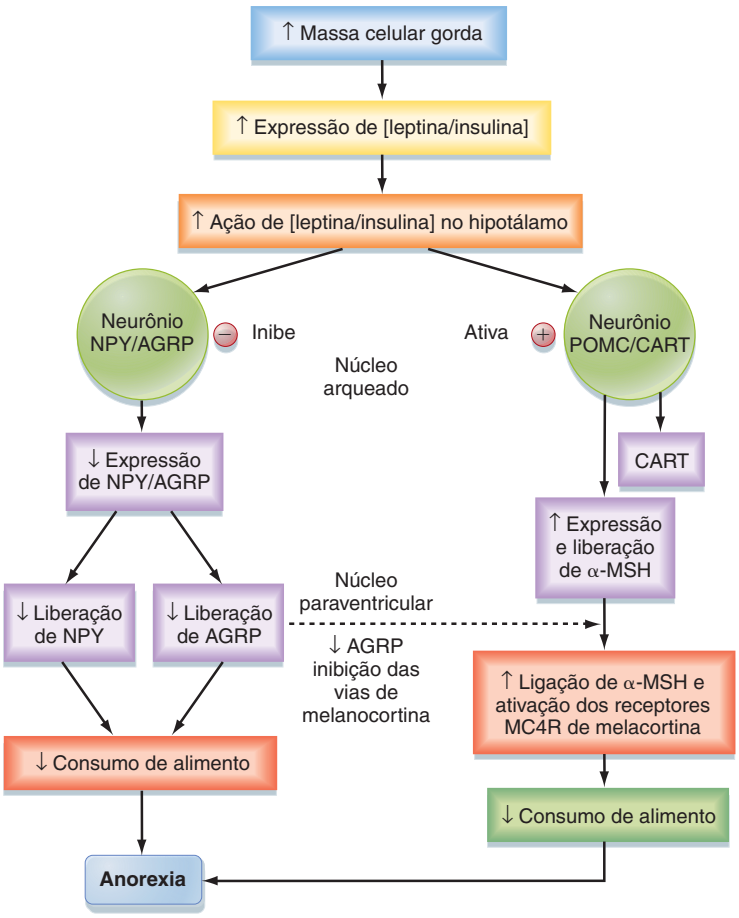
Homens tendem a ganhar gordura no depósito intra-abdominal **(adiposidade androide [forma de maçã]),** enquanto as mulheres tendem a ganhar gordura no depósito subcutâneo, particularmente nas coxas e nádegas **(adiposidade ginecoide [forma de pera]).** Claramente, um excesso de gordura abdominal representa um risco elevado para as patologias mencionadas anteriormente. Desta forma, outro indicador de composição corporal é a circunferência da cintura (mensurada em centímetros em torno do ponto mais estreito entre as costelas e o quadril quando visualizados de frente após expiração) dividida pela circunferência do quadril (mensurada no ponto onde as nádegas são maiores quando visualizadas de lado). Esta proporção **cintura-quadril** pode ser um indicador de gordura corporal melhor que o IMC, especialmente em relação ao risco para o desenvolvimento de doenças. Uma proporção cintura-quadril maior que 0,95 em homens ou 0,85 em mulheres é ligado a um risco significativamente alto para o desenvolvimento de diabetes e doença cardiovascular.

Nos últimos anos, vários hormônios e neuropeptídeos foram relacionados com a regulação crônica e aguda do apetite, saciedade e gasto de energia em humanos (Tabela 38-3). Um modelo simplificado envolve dois hormônios peptídeos, a leptina e a insulina (Fig. 38-24).

A leptina atua em pelo menos dois tipos de neurônios no núcleo arqueado do hipotálamo. No primeiro, a leptina reprime a produção do **neuropeptídeo Y (NPY),** um estimulador potente do comportamento de busca por alimento (ingestão de energia) e um inibidor de gasto de energia. A norepinefrina, outro estimulador de apetite, se colocaliza com o NPY em alguns destes neurônios. Ao mesmo tempo, a leptina reprime a produção do peptídeo relacionado a agouti (AGRP), um antago-

● Tabela 38-3. Moduladores do Comportamento Alimentar

Comportamento Orexigênico Estimulado	Comportamento Anorexigênico Inibido
Neuropeptídeo Y (NPY)	Leptina
Peptídeo associado à agouti (AGRP)	Insulina
Hormônio concentrador de melanina (MCH)	Hormônio estimulante de α-melanócito (α-MSH)
Orexina A e B (hipocretina 1 e 2)	Hormônio liberador de corticotropina (CRH)
Galanina	Urocortina
Norepinefrina	Transcrito regulado por cocaína-anfetamina (CART)
Grelina	GLP-1
Cortisol	Colecistoquinina (CCK)
	Interleucina-1β
	Serotonina
	Enterostatina
	Calcitonina
	Bombesina



● **Figura 38-24.** Conceito atual dos efeitos da leptina no cérebro. Um neurônio-alvo transmite o peptídeo pró-orexigênico NPY e o peptídeo AGRP, que antagoniza o peptídeo anorexigênico α-MSH. A expressão neuronal destes dois genes é inibida pela leptina. Outro neurônio-alvo transmite o α-MSH, sintetizado pela expressão do gene POMC e o CART. A atividade destes neurônios é estimulada pela leptina. O efeito cumulativo de todas as quatro ações é reduzir o consumo de alimentos. (Modificado de Schwartz MW et al: Nature 404:661, 2000.)

NA CLÍNICA

A hiperglicemia leva a uma glicose intracelular elevada e à toxicidade celular, particularmente em células endoteliais na retina, rim e capilares associados a nervos periféricos. Esta **glicotoxicidade** altera a função celular de várias formas que podem contribuir para mudanças patológicas, incluindo aumento na síntese de **polióis, hexosaminas** e **diacilglicerol** (que ativa a proteinocinase C). Embora o mecanismo exato pelo qual o acúmulo intracelular destas moléculas cause função celular anormal permaneça pouco claro, os dados atuais indicam que estas mudanças levam a um aumento do **estresse oxidativo** dentro da célula. Além disso, a **glicação não enzimática** intracelular de proteínas dá origem a **produtos finais de glicação avançada (AGEs).** Os AGEs intracelulares têm função alterada, enquanto os AGEs secretados na matriz extracelular interagem anormalmente com outros componentes da matriz e receptores da matriz nas células. Finalmente, alguns AGEs secretados interagem com receptores nos macrófagos e nas células endoteliais. Os **receptores para AGEs (RAGEs)** endoteliais levam a uma expressão gênica pró-inflamatória.

Um produto circulante importante da glicação é a **hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}),** que é um marcador útil para a regulação da glicose por um longo período. Um eritrócito tem uma duração de vida de 120 dias; uma vez que a glicação ocorre, a hemoglobina permanece glicada pelo resto da duração da vida do eritrócito. A proporção de HbA_{1c} presente em uma pessoa não diabética é baixa. Entretanto, um paciente diabético que tenha apresentado períodos prolongados de hiperglicemia (8 a 12 semanas) possui níveis elevados de HbA_{1c}; desta forma as mensurações de HbA_{1c} são clinicamente úteis para determinar a eficiência do tratamento.

1. **Retinopatias** (p. ex., anormalidades retinais) frequentemente se desenvolvem em pacientes diabéticos. As retinopatias são a principal causa do surgimento da cegueira em adultos na ativa nos Estados Unidos. A hiperglicemia resulta em alta concentração de glicose intracelular em células endoteliais retinais e pericitos (células capilares de suporte). Isto se deve a uma incapacidade destas células de se adaptar à hiperglicemia reduzindo a expressão de GLUT2. A glicose intracelular elevada inicia múltiplos mecanismos que finalmente resultam em **disfunção celular endotelial** e, como resultado, diminuição na produção de óxido nítrico, resistência vascular aumentada, mudanças induzidas por hipertensão e morte celular. Estas mudanças microvasculares levam a microaneurismas, aumento da permeabilidade capilar, pequenas hemorragias retinais e proliferação microvascular excessiva. A retinopatia proliferativa é causada pelo fluxo sanguíneo prejudicado para a retina e pela hipóxia tecidual consequente. A degeneração vascular subsequente produz hemorragia vítrea, descolamento de retina e glaucoma neovascular, sendo que todos podem levar à perda visual grave.
2. Dano do nervo periférico **(neuropatia)** pode ocorrer como resultado de danos metabólicos, oxidativos, ou imunológicos relacionados aos neurônios ou às células de Schwann. Além disso, a microvasculatura dos nervos periféricos passa por mudanças similares àquelas observadas na retinopatia e podem representar um evento que é simultâneo ou gerador da neuropatia periférica. As células de Schwann (células de suporte envolvidas na mielinação) são entre aquelas que demonstraram acumular sorbitol em resposta à hiperglicemia. Pacientes diabéticos podem exibir perda sensorial, parestesia e até dor como resultado do dano neurológico. A neuropatia dos nervos autônomos também se desenvolve no diabetes e pode levar a numerosos sintomas em múltiplos sistemas e órgãos, incluindo disfunção erétil, hipotensão postural e intolerância a calor. A perda sensorial é mais aparente nas extremidades, particularmente nas porções mais baixas das pernas e pés. Isto representa problemas particulares porque como pacientes diabéticos perdem a sensação cutânea em seus pés, eles não reconhecem sapatos que sirvam mal e são mais propensos a danos. A circulação periférica prejudicada agrava este problema. Pelo fato de pacientes diabéticos apresentarem cura de ferimentos prejudicada, ulcerações nos pés podem se tornar uma ameaça séria.
3. O diabetes é uma causa comum de função renal reduzida **(nefropatia)** e é a maior causa de doença renal em estágio final na América do Norte. A neuropatia diabética clínica ou evidente é caracterizada pela perda de mais de 300 mg de albumina na urina durante um período de 24 horas **(albuminúria)** e por um declínio progressivo na função renal. As nefropatias se desenvolvem de mudanças microvasculares que ocorrem nos capilares glomerulares. A membrana interna do capilar glomerular engrossa, e como resultado as paredes são mais grossas, os lúmens são estreitos **(esclerose glomerular)** e as células mesangiais de suporte são expandidas. Uma filtração renal precária também leva à ativação do sistema renina-angiotensina, que induz hipertensão.
4. A aterosclerose se desenvolve em pacientes diabéticos em uma taxa acelerada **(macroangiopatia).** Os pacientes diabéticos são mais propensos a apresentar doença arterial coronariana e infarto do miocárdio do que indivíduos não diabéticos. Muitos diabéticos com doença arterial coronariana possuem os fatores de risco adicionais de hipertensão, obesidade abdominal, resistência à insulina e dislipidemia. Este conjunto de fatores foi identificado como **síndrome metabólica** (também chamada de **síndrome X**, **síndrome de resistência à insulina e síndrome dismetabólica cardiovascular**). Algumas das consequências da obesidade

visceral, resistência à insulina e dislipidemia foram discutidas anteriormente.

5. **Problemas visuais não retinais** ocorrem quando a glicose sanguínea e, portanto, a osmolaridade do sangue sobem; o volume das lentes muda desta forma distorcendo a visão. Pacientes diabéticos comumente possuem catarata, e o acúmulo de sorbitol e proteína glicosilada foram propostos como mecanismos para a indução da formação da catarata.

nista endógeno que atua no MC4R, um receptor hipotalâmico para o peptídeo anorexigênico hormônio estimulante de α-melanócito (α-MSH), que inibe a ingestão de alimentos. Em outro tipo de neurônio no núcleo arqueado, a leptina estimula a produção de produtos da clivagem da pró-opiomelanocortina (POMC), um dos quais é o α-MSH, e a produção do transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART), ambos inibindo a ingestão de alimentos. Desta forma, a leptina reduz o consumo de alimento e aumenta o gasto de energia pela inibição do NYP e do antagonista AGRP de α-MSH e pela estimulação de α-MSH e CART simultaneamente (Fig. 38-24). Estes neuropeptídeos de segunda ordem são transmitidos para e interagem com receptores em neurônios do núcleo hipotalâmico paraventricular (neurônios de "saciedade") e do núcleo hipotalâmico lateral (neurônios de "fome"). Por sua vez, estes neurônios hipotalâmicos geram sinais que coordenam o comportamento alimentar e a atividade do sistema nervoso autônomo (especialmente a ativação simpática) com diversas ações na função da glândula tireoide, reprodução e crescimento.

Outro regulador da ingestão de alimentos e estoques de energia corporal é o **hormônio concentrador de melanina (MCH).** Este neuropeptídeo aumenta a busca por alimento e a massa adiposa por antagonizar o efeito de saciedade do α-MSH decorrente da interação do α-MSH com seu receptor MC4R. A provável importância desta molécula é demonstrada pelo fato que é o único regulador cuja ablação pelo *knockout* do gene de fato resulta em emagrecimento.

Para manter a homeostase energética geral, o sistema também precisa balancear o consumo e o gasto de nutrientes específicos, por exemplo, o consumo de carboidrato (CHO) com a oxidação de CHO. Isto pode explicar algumas especificidades nas respostas de neuropeptídeos e neurotransmissores em relação às refeições. A serotonina produz a saciedade após a ingestão de glicose. Hormônios gastrointestinais como o colecistoquinina e o GLP-1 (Tabela 38-3) produzem saciedade por efeitos humorais, mas sua produção local no cérebro pode participar na regulação calórica e de nutrientes. O hormônio recentemente descoberto **grelina** é um peptídeo acilado com atividade orexigênica potente que surge em células das glândulas oxinticas no estômago. Os níveis plasmáticos de grelina sobem em humanos entre a 1ª e a 2ª hora que precedem suas refeições normais. Os níveis plasmáticos de grelina caem drasticamente para valores mínimos cerca de 1 hora após a refeição. A grelina parece estimular a ingestão de alimentos por reagir com seu receptor nos neurônios hipotalâmicos que expressam NPY.

CONCEITOS-CHAVE

1. As células produzem ATP para satisfazer suas necessidades energéticas. O ATP é produzido pela glicólise e pelo ciclo TCA associado à fosforilação oxidativa.
2. As células podem oxidar carboidrato (principalmente na forma de glicose), AAs e FFAs para produzir ATP. Além disso, o fígado produz corpos cetônicos para outros tecidos oxidá-los e obterem energia em períodos de jejum.
3. Alguns tipos celulares são limitados em relação aos substratos energéticos que podem oxidar para obter energia. O cérebro em geral é exclusivamente dependente de glicose para obter energia. Desta forma, a glicose sanguínea deve ser mantida acima de 60 mg/dL para o funcionamento normal do sistema nervoso autônomo e central. Em contrapartida, níveis inapropriadamente altos de glicose (*i. e.*, glicose em jejum acima de 110 mg/dL) promovem a glicotoxicidade e desse modo leva às complicações de diabetes de longo prazo.
4. O pâncreas endócrino produz os hormônios insulina, glucagon, somatostatina, gastrina e polipeptídeo pancreático.
5. A insulina é um hormônio anabólico que é secretado em períodos de disponibilidade de nutrientes em excesso. Isto permite ao corpo utilizar carboidratos como fonte de energia e armazenar os nutrientes.
6. Os principais estímulos para a secreção da insulina incluem a glicose sérica elevada e alguns AAs. A ativação dos receptores colinérgicos (muscarínicos) também aumenta a secreção de insulina, enquanto a ativação dos receptores α_2-adrenérgicos inibe a secreção de insulina. O trato gastrointestinal libera hormônios que estimulam a secreção de insulina pancreática. O GLP-1 e o GIP são particularmente potentes em aumentar a estimulação da secreção de insulina dependente de glicose.
7. A insulina se liga ao receptor de insulina, que é ligado a múltiplas vias que medeiam os efeitos metabólicos e de crescimento da insulina.
8. Durante o período digestivo, a insulina atua no fígado para promover a retenção de glicose como G6P. A insulina também aumenta a glicogênese, glicólise e a síntese de ácidos graxos no fígado. A insulina regula o metabolismo hepático tanto regulando a expressão gênica quanto pelos eventos pós-prandiais de desfosforilação.
9. A insulina aumenta o transporte de glicose mediado por GLUT4 no músculo e no tecido adiposo. Ela aumenta a glicogênese, glicólise, e na presença de excesso calórico, a lipogênese no músculo e no tecido adiposo. A insulina aumenta o consumo de AA muscular e a síntese de proteína. Ela também aumenta a esterificação de ácidos graxos e a atividade da lipoproteína lipase e reduz a atividade da lipase sensível a hormônio nos adipócitos.

10. O glucagon é um hormônio catabólico. Sua secreção aumenta durante períodos de privação de alimento, e isto atua para mobilizar as reservas de nutrientes. Ele também mobiliza glicogênio, gordura e até proteína.
11. O glucagon é liberado em resposta à redução da glicose sérica (e desse modo da insulina) e elevação nos níveis séricos de AA e sinalização β-adrenérgica.
12. O glucagon se liga ao receptor de glucagon, que é ligado a vias dependentes de PKA. O principal órgão-alvo para o glucagon é o fígado. O glucagon aumenta a produção de glicose pelo fígado pelo aumento da glicogenólise e da gliconeogênese. Ele aumenta a β-oxidação dos ácidos graxos e a cetogênese.
13. O glucagon regula o metabolismo hepático tanto pela regulação da expressão gênica quanto pelas vias pós-traducionais dependentes de PKA.
14. Os principais fatores contrarregulatórios no músculo e no tecido adiposo são o hormônio suprarrenal epinefrina e o neutransmissor simpático norepinefrina. Estes dois fatores atuam por meio dos receptores β_2 e β_3-adrenérgico para aumentar os níveis de AMPc. A epinefrina e a norepinefrina aumentam a glicogenólise e a oxidação de acil graxo no músculo e aumentam a lipase sensível a hormônio no tecido adiposo.
15. O diabetes melito é classificado como tipo 1 (T1DM) e tipo 2 (T2DM). A T1DM é caracterizada pela destruição das células beta pancreáticas, e insulina exógena é necessária para o tratamento. A T2DM pode ocorrer devido a vários fatores, mas geralmente é caracterizada como resistência a insulina associada a algum grau de deficiência em célula beta. Os pacientes com T2DM podem precisar de insulina exógena até certo ponto para manter os níveis de glicose sanguínea.
16. A T2DM associada à obesidade atualmente está em proporções epidêmicas mundialmente e é caracterizada por resistência à insulina por causa da lipotoxicidade, hiperinsulinemia e citocinas inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo. A T2DM com frequência é associada a obesidade, resistência à insulina, hipertensão e doença arterial coronariana. Esta associação de fatores de risco é referida como síndrome metabólica.
17. Os principais sintomas da diabetes melito incluem hiperglicemia, poliúria, polidipsia, polifagia, perda muscular, redução de eletrólitos e cetoacidose (em T1DM).
18. As complicações em longo prazo de um diabetes precariamente controlado se devem ao excesso de glicose intracelular (glicotoxicidade), especialmente na retina, rins e nervos periféricos. Isto leva a retinopatia, nefropatia e neuropatia.
19. O tecido adiposo tem uma função endócrina, especialmente em termos de homeostase energética. Os hormônios produzidos pelo tecido adiposo incluem a leptina e a adiponectina. A leptina atua no hipotálamo para promover a saciedade.

Regulação Hormonal do Metabolismo do Cálcio e do Fosfato

O cálcio (**Ca^{++}**) e o fosfato são essenciais para a vida humana porque desempenham papéis estruturais importantes nos tecidos duros (*i. e.*, ossos e dentes) e reguladores importantes nas vias metabólicas e de sinalização. No sangue, a maior parte do fosfato está na forma ionizada do ácido fosfórico, denominada **fosfato inorgânico (P_i).** As duas principais fontes de Ca^{++} e P_i circulantes são os alimentos e o esqueleto (Fig. 39-1). Dois hormônios, a **1,25-di-hidroxivitamina D** (também chamada de **calcitriol**) e o **hormônio paratireóideo (PTH),** regulam a absorção intestinal de Ca^{++} e P_i e a liberação desses elementos para a circulação após a reabsorção óssea. Os principais processos responsáveis pela remoção do Ca^{++} e do P_i do sangue são a excreção renal e a formação óssea (Fig. 39-1). A 1,25-di-hidroxivitamina D e o PTH regulam ambos os processos. Outros hormônios e fatores de crescimento parácrinos também regulam a homeostase do Ca^{++} e do P_i.

PAPÉIS FUNDAMENTAIS DO CÁLCIO E DO FOSFATO NA FISIOLOGIA CELULAR

O cálcio é um nutriente essencial ao organismo. Além de obter o Ca^{++} da ingestão alimentar, os humanos possuem uma vasta reserva (*i. e.*, mais de 1 kg) de Ca^{++} em seus ossos, que pode ser requisitada para manter os níveis de Ca^{++} circulante normais nos períodos de restrição alimentar e durante a gravidez e a amamentação, quando a demanda está aumentada. O Ca^{++} circulante é encontrado em três formas (Tabela 39-1): Ca^{++} ionizado livre, Ca^{++} ligado a proteínas e complexos de Ca^{++} com ânions (p. ex., fosfatos, HCO_3^-, citrato). A forma ionizada representa cerca de 50% do Ca^{++} circulante, e pelo fato de essa forma ser fundamental para muitas funções celulares, a [Ca^{++}] nos compartimentos extracelular e intracelular é rigidamente controlada. O Ca^{++} circulante está sob controle hormonal direto e em geral sua concentração é mantida dentro de um intervalo de variação relativamente estreito. Uma quantidade reduzida de Ca^{++} no sangue (**hipocalcemia;** [Ca^{++}] sérico total abaixo de 8,5 mg/dL [4,2 mEq/L]) ou o seu excesso (**hipercalcemia;** [Ca^{++}] sérico total acima de 10,5 mg/dL [5,2 mEq/L]) podem causar uma grande variedade de alterações fisiopatológicas, que incluem disfunção neuromuscular, disfunção do sistema nervoso central, insuficiência renal, calcificação de tecidos moles e doenças ósseas.

O P_i também é um nutriente essencial ao organismo e está armazenado em grandes quantidades nos ossos formando complexos com o Ca^{++}. A maior parte do P_i circulante está na forma ionizada livre, e há uma pequena parcela de P_i (menos de 20%) que circula ligada a proteínas ou na forma de complexos com cátions (Tabela 39-1). Como os tecidos moles contêm 10 vezes mais P_i que Ca^{++}, um dano tecidual (p. ex., uma lesão por esmagamento com morte maciça de células musculares) pode causar **hiperfosfatemia.** Como consequência, o P_i em grande quantidade no sangue forma complexos com o Ca^{++}, o que provoca hipocalcemia aguda.

O P_i é um componente intracelular de importância fundamental. De fato, são as ligações fosfato de alta energia do ATP que mantêm a vida. A fosforilação e a desfosforilação de proteínas, lipídios, segundos mensageiros e co-fatores correspondem às etapas reguladoras básicas de numerosas vias metabólicas e de sinalização, e o fosfato também forma a estrutura dos ácidos nucleicos.

REGULAÇÃO FISIOLÓGICA DO CÁLCIO E DO FOSFATO: HORMÔNIO PARATIREOIDEO E 1,25-DI-HIDROXIVITAMINA D

O **PTH** e a **1,25-di-hidroxivitamina D** são os dois hormônios fisiologicamente mais importantes envolvidos na manutenção das concentrações sanguíneas de Ca^{++} e P_i em níveis normais nos humanos. Como tal, são denominados **hormônios calciotrópicos.** Inicialmente serão discutidas a estrutura, a síntese e a secreção desses dois hormônios e de seus receptores. Na próxima seção, serão examinadas as ações detalhadas do PTH e da 1,25-di-hidroxivitamina D sobre os três tecidos-chave da homeostase do Ca^{++}/P_i (*i. e.*, o intestino, os ossos e os rins).

Glândulas Paratireoides

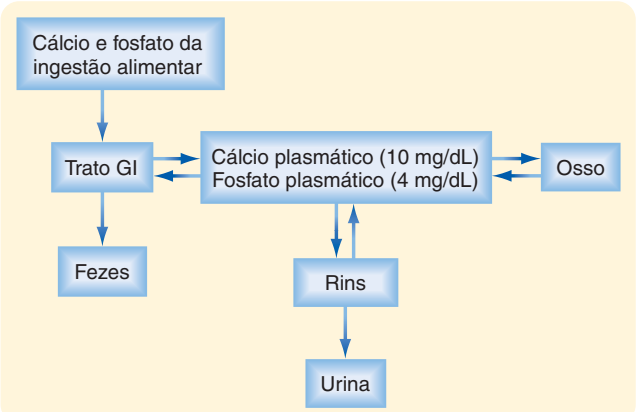
O tipo de célula parenquimatosa que predomina na glândula paratireoide é a **célula principal** (também denominada **célula-chefe**) (Fig. 39-2).

Hormônio Paratireóideo

O PTH é o principal hormônio que protege o corpo contra a hipocalcemia. Seus alvos primários são os ossos e os rins. O PTH também exerce uma alimentação anterógrada (*feed-forward*) positiva ao estimular a produção da 1,25-di-hidroxivitamina D.

Estrutura, Síntese e Secreção

O PTH é secretado como um polipeptídio de 84 aminoácidos e é sintetizado como **pré-pro-PTH**, o qual é processado proteoliticamente em **pro-PTH** no retículo endoplasmático e, em seguida, em PTH no Golgi e nas vesículas secretoras. Ao contrário da proinsulina, todo o pro-PTH intracelular é normalmente convertido em



● **Figura 39-1.** Fluxo diário de Ca^{++} e P_i.

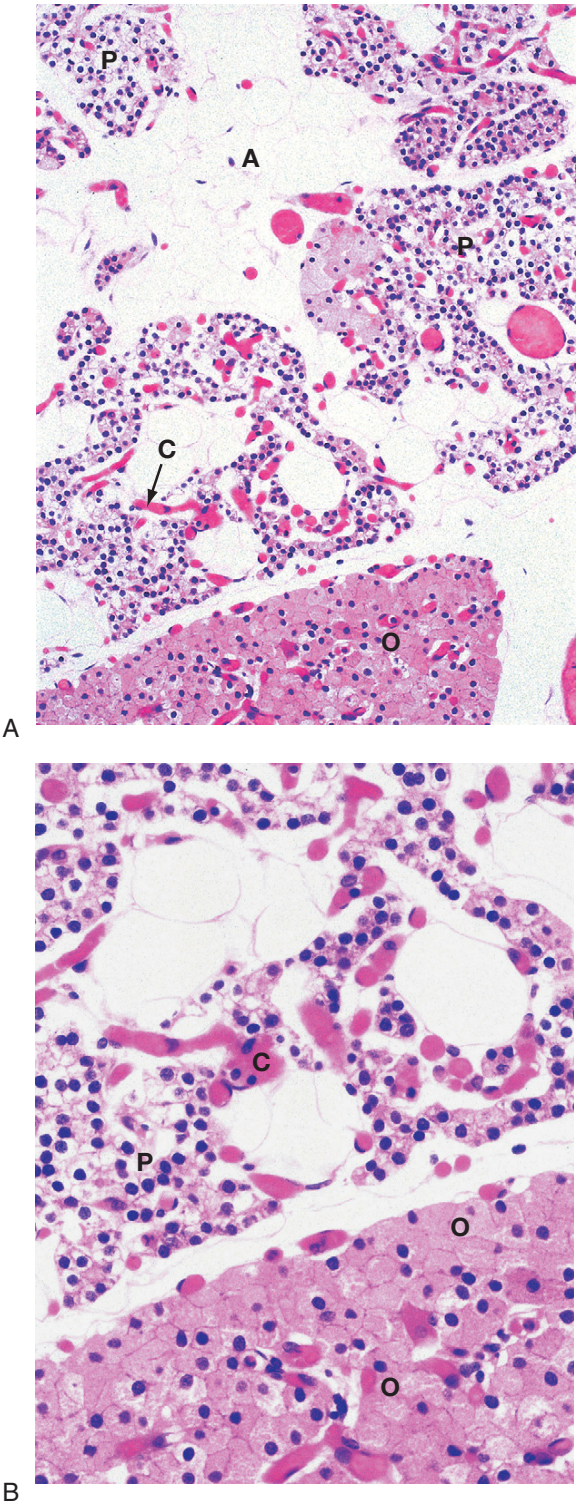
● Tabela 39-1. Formas de Ca^{++} e P_i Encontradas no Plasma

Íon	mg/dL	Ionizada	Ligada a Proteínas	Complexado
Ca^{++}	10	50%	45%	5%
P_i	4	84%	10%	6%

O Ca^{++} está ligado (*i. e.*, forma complexos) a vários ânions do plasma, entre eles o HCO_3^-, o citrato e o SO_4^{-2}. O P_i forma complexos com vários cátions, inclusive com o Na^+ e o K^+. (De Koeppen BM, Stanton BA: Renal Physiology, 4th ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

NO NÍVEL CELULAR

O PTH é clivado proteoliticamente em fragmentos N-terminal e C-terminal biologicamente inativos que são excretados pelos rins. Os exames para PTH mais antigos detectavam tanto o PTH 1-84 intacto quanto os fragmentos C-terminal inativos e, portanto, detectavam tanto o PTH ativo quanto o inativo, sobretudo nos pacientes com doença renal. Os exames atuais utilizam dois anticorpos que reconhecem os epitopos de ambas as extremidades da molécula e, dessa forma, quantificam de modo mais preciso a forma 1-84 do PTH.



A

B

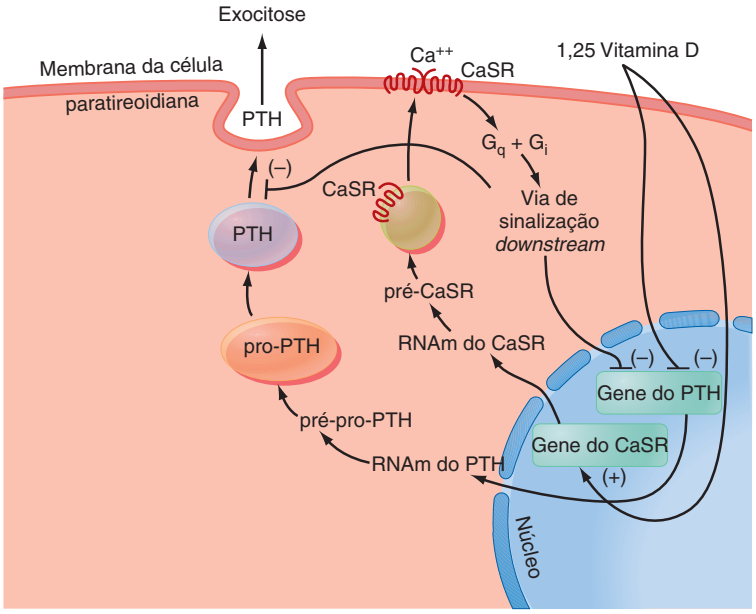
● **Figura 39-2. A** e **B,** Histologia das glândulas paratireoides. A, tecido adiposo no interior da glândula paratireoide; C, capilares; O, células oxífilas; P, células principais ou células-chefe. (De Young B et al: Wheater's Functional Histology, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2006.)

PTH antes da secreção. O PTH tem uma meia-vida curta (menos de 5 minutos).

O principal sinal que estimula a secreção de PTH é a baixa concentração de Ca^{++} circulante (Fig. 39-3). A $[Ca^{++}]$ extracelular é detectada pelos **receptores sensíveis ao Ca^{++} (CaSR)** das células principais das paratireoides. Nessas glândulas, quantidades crescentes de Ca^{++} extracelular ligam-se aos CaSRs e ativam as vias de sinalização que inibem a secreção de PTH.

Embora o CaSR se ligue ao Ca^{++} extracelular com uma afinidade relativamente baixa, ele é extremamente sensível às alterações da $[Ca^{++}]$ extracelular. Uma queda de 0,2 mEq/L na concentração sanguínea de Ca^{++} produz um aumento nos níveis de PTH circulante que partem dos valores basais (5% do máximo) e atingem os valores máximos (Fig. 39-4). Assim, o CaSR regula minuto a minuto a produção de PTH em resposta às flutuações sutis na $[Ca^{++}]$.

A produção de PTH também é regulada no nível da transcrição do gene (Fig. 39-3). O gene do PTH é inibido



● **Figura 39-3.** Regulação da expressão do gene e da secreção do PTH. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

NA CLÍNICA

Os pacientes com **hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar (HHBF)** e aqueles com **hiperparatireoidismo neonatal grave** são respectivamente heterozigotos e homozigotos para mutações que inativam os CaSR. Nesses pacientes, os CaSR não conseguem inibir de modo adequado a secreção de PTH em resposta a níveis sanguíneos elevados de Ca^{++}. Os CaSR também desempenham um papel direto na reabsorção renal de Ca^{++}. A hipocalciúria (*i. e.*, a excreção inapropriadamente baixa de Ca^{++} em face de concentrações elevadas de Ca^{++} circulante) observada nos pacientes com HHBF resulta da capacidade reduzida dos CaSR de monitorar o cálcio sanguíneo e responder a essa situação aumentando a excreção urinária de Ca^{++}.

NO NÍVEL CELULAR

O **PTHrP** é um hormônio parácrino peptídeo produzido por vários tecidos. O PTHrP também está expresso em diversos tecidos em desenvolvimento, entre eles a placa de crescimento dos ossos e as glândulas mamárias, e pode desempenhar várias funções nos adultos (p. ex., regulação das contrações uterinas). Os 30 aminoácidos da região N-terminal do PTHrP apresentam uma homologia estrutural significativa com o PTH. Assim, o PTHrP liga-se ao receptor do PTH/PTHrP e envia sinais por meio desse receptor. O PTHrP não é regulado pelo Ca^{++} circulante e normalmente não desempenha nenhum papel na homeostase do Ca^{++}/P_i nos adultos. Entretanto, certos tumores secretam quantidades elevadas de PTHrP, o que causa a **hipercalcemia da neoplasia maligna** e sintomas semelhantes aos do hiperparatireoidismo.

por um **elemento de resposta ao cálcio** localizado na região promotora desse gene. Assim, a via de sinalização que é ativada pela ligação do Ca^{++} ao CaSR leva no final à inibição da expressão do gene e da síntese do PTH. O gene do PTH também é inibido pela 1,25-di-hidroxivitamina D (que atua por meio de elementos de resposta à vitamina D — ver adiante). A capacidade da 1,25-di-hidroxivitamina D de manter sob controle a expressão do gene do PTH é reforçada pelo estímulo à expressão do gene do CaSR coordenado pelos elementos de resposta à vitamina D que estão situados na região promotora do gene do CaSR (Fig. 39-3).

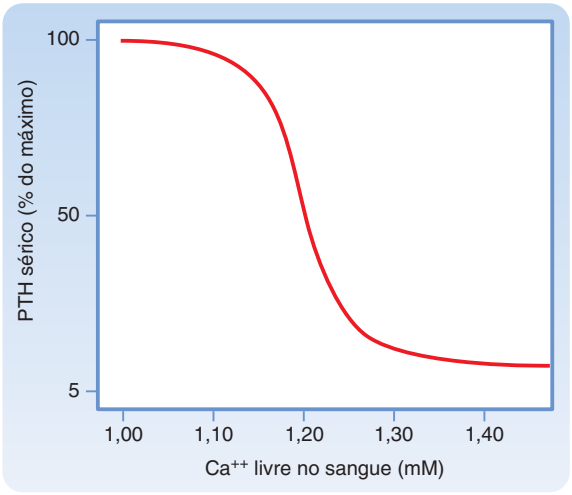
Receptor do Hormônio Paratireóideo. Por se ligar também ao peptídio relacionado ao PTH (PTHrP), o receptor do PTH é geralmente denominado **receptor do PTH/PTHrP.** O receptor do PTH/PTHrP está expresso nos osteoblastos localizados no interior dos ossos e nos túbulos proximais e distais dos rins, e é o receptor que medeia as ações sistêmicas do PTH. Contudo, o receptor do PTH/PTHrP também está expresso em muitos órgãos em desenvolvimento, nos quais o PTHrP tem uma função parácrina importante.

Vitamina D

Na verdade, a **vitamina D** é um pró-hormônio que precisa sofrer duas reações de hidroxilação sucessivas para se transformar na forma ativa **1,25-di-hidroxivitamina D** (Fig. 39-5). A vitamina D desempenha um papel decisivo na absorção do Ca^{++} e, em menor grau, na absorção do P_i pelo intestino delgado e também regula a remodelação óssea e a reabsorção renal do Ca^{++} e do P_i.

Estrutura, Síntese e Transporte dos Metabólitos Ativos da Vitamina D

A luz ultravioleta B (UV-B) converte o 7-de-hidrocolesterol em **vitamina D_3** (também chamada de **colecalcife-**

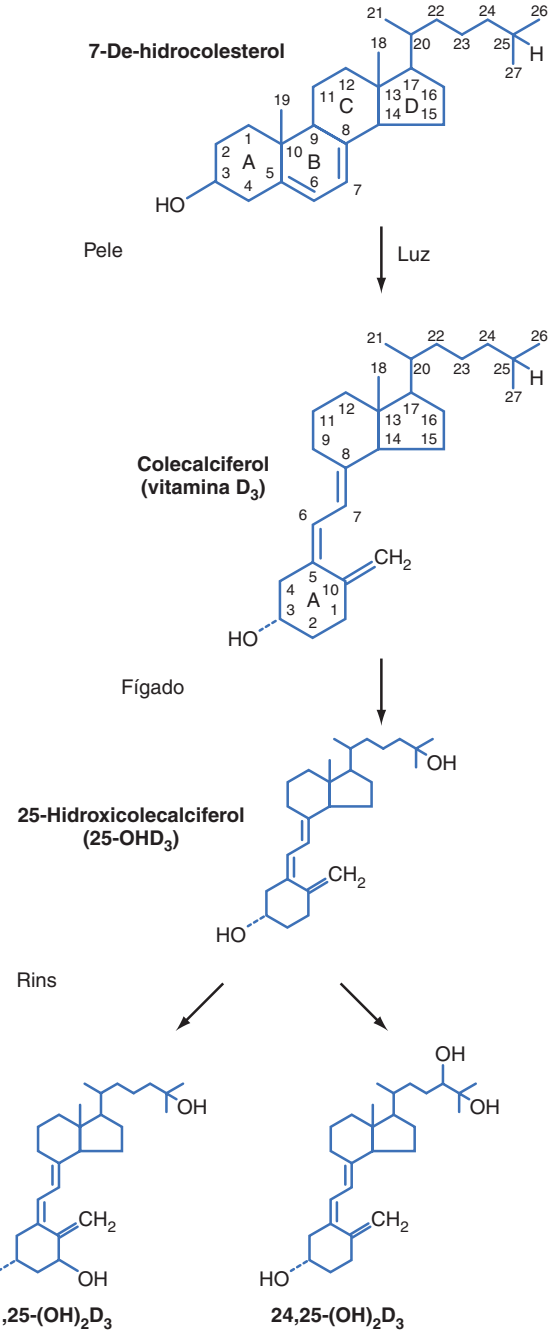


● **Figura 39-4.** Curva do tipo dose × resposta relativa à secreção de Ca^{++}/PTH. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

rol) nas camadas mais basais da pele (Fig. 39-6). A vitamina D_3 é considerada um **secosteroide,** uma classe de esteroides que apresenta um dos anéis do colesterol aberto (Fig. 39-5). A **vitamina D_2** é produzida nas plantas. A vitamina D_3 e, em menor proporção, a vitamina D_2 são absorvidas da ingestão alimentar e são igualmente efetivas após sua conversão em formas hidroxiladas ativas. O equilíbrio entre a vitamina D_3 sintetizada endogenamente e dependente de UV-B e a absorção das formas de vitamina D provenientes da alimentação torna-se importante em algumas situações. Indivíduos com quantidades mais altas de melanina epidérmica que vivem em latitudes mais elevadas convertem menos 7-de-hidrocolesterol em vitamina D_3 e, por essa razão, são mais dependentes das fontes alimentares de vitamina D_3. Os laticínios são enriquecidos com vitamina D_3, mas nem todas as pessoas toleram esses produtos ou gostam deles. Os pacientes idosos, internados em algum tipo de instituição, sedentários, que não saem ao ar livre e não consomem laticínios correm o risco de desenvolver **deficiência de vitamina D_3.**

A vitamina D_3 é transportada no sangue da pele para o fígado. As vitaminas D_3 e D_2 provenientes da ingestão alimentar alcançam o fígado diretamente pela circulação porta e indiretamente por meio dos quilomícrons (Fig. 39-6). No fígado, essas vitaminas sofrem hidroxilação na posição 25 transformando-se em **25-hidroxivitamina D** (neste momento, não será feita nenhuma distinção entre os metabólitos das vitaminas D_3 e D_2, uma vez que são equipotentes). A 25-hidroxivitamina D hepática está expressa em um nível elevado e relativamente constante, de modo que os níveis circulantes refletem em grande parte a quantidade do precursor disponível para a 25-hidroxilação. Como o grupo hidroxila do carbono 25 corresponde ao segundo grupo hidroxila da molécula, a 25-hidroxivitamina D é também denominada **calcifediol.**

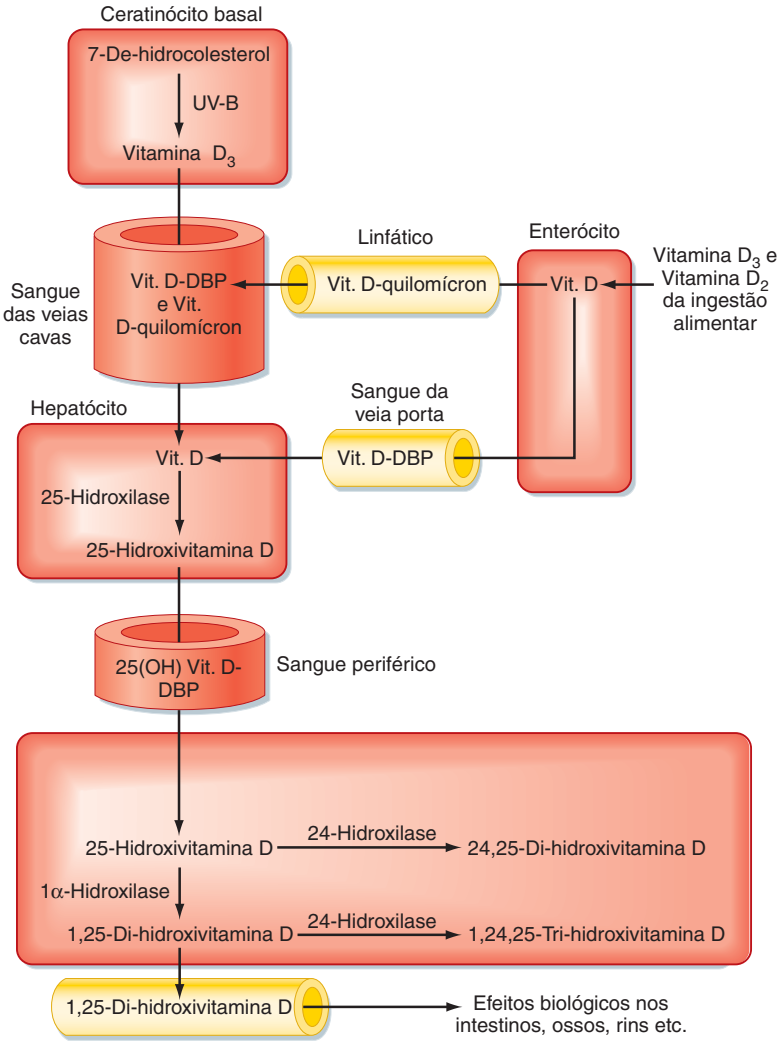
A 25-hidroxivitamina D é novamente hidroxilada nos túbulos proximais dos rins (Figs. 39-5 e 39-6). A hidroxilação da 25-hidroxivitamina D na posição 1 produz a **1,25-di-hidroxivitamina D,** que é a forma mais ativa da



● **Figura 39-5.** Biossíntese da 1,25-di-hidroxivitamina D. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

vitamina D. A hidroxilação da 25-hidroxivitamina D na posição 24 origina a **24,25-di-hidroxivitamina D.**

A vitamina D e seus metabólitos circulam no sangue ligados principalmente à **proteína de ligação da vitamina D (DBP).** A DBP é uma glicoproteína sérica sintetizada pelo fígado. A 24,25-di-hidroxivitamina D e mais de 85% da 1,25-di-hidroxivitamina D circulam ligadas a essa proteína. Como a 1,25-di-hidroxivitamina D também se liga a outras proteínas, apenas 0,4% dessa vitamina circula como hormônio livre. A DBP transporta a vitamina D altamente lipofílica pelo sangue e se consti-



● **Figura 39-6.** Metabolismo da vitamina D. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

tui em um reservatório de vitamina D que protege o indivíduo contra a deficiência dessa vitamina. Os metabólitos da vitamina D ligados à DBP têm uma meia-vida circulante de várias horas.

A enzima 1α-hidroxilase renal (codificada pelo gene Cyp1α) é estritamente controlada no nível transcricional (Fig. 39-7). A 1,25-di-hidroxivitamina D inibe a expressão da 1α-hidroxilase e estimula a expressão da 24-hidroxilase. O Ca^{++} também é um regulador importante da 1α-hidroxilase renal. Uma [Ca^{++}] circulante baixa estimula indiretamente a expressão da 1α-hidroxilase renal ao aumentar os níveis de PTH; já a [Ca^{++}] elevada inibe a atividade da 1α-hidroxilase diretamente por meio dos CaSR do túbulo proximal. A alimentação pobre em P_i também estimula a atividade da 1α-hidroxilase renal, mas sem a participação do PTH.

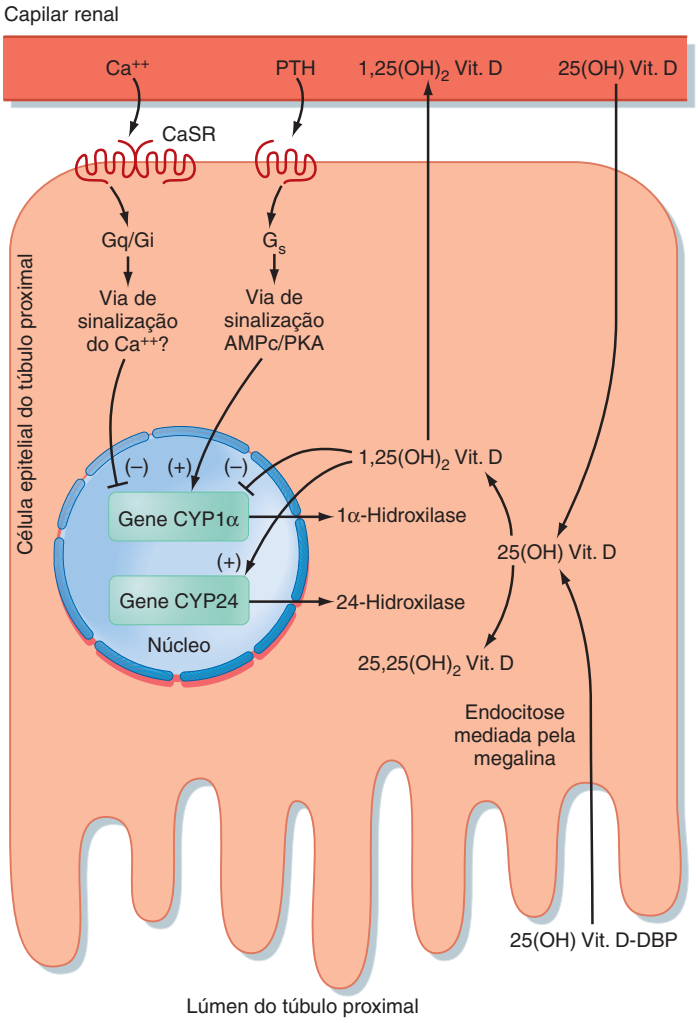
Receptor da 1,25-Di-hidroxivitamina D

A 1,25-di-hidroxivitamina D exerce suas ações principalmente se ligando ao **receptor nuclear da vitamina D (VDR),** um dos receptores nucleares para hormônios. O VDR é um fator de transcrição que forma um heterodímero com o **receptor do retinoide X** (RXR) e então se liga a sequências do DNA **(elementos de resposta à vitamina D)**. Assim, a principal ação da 1,25-di-hidroxivitamina D é regular a expressão de genes em seus tecidos-alvo, que incluem o intestino delgado, os ossos, os rins e as glândulas paratireoides.

As ações genômicas da 1,25-di-hidroxivitamina D, quando mediadas pelo VDR, ocorrem em algumas horas ou dias. Mas a 1,25-di-hidroxivitamina D também tem efeitos rápidos (segundos a 10 minutos). Por exemplo, a 1,25-di-hidroxivitamina D induz rapidamente a absorção do Ca^{++} pelo duodeno **(transcaltaquia).** O VDR também está expresso na membrana plasmática das células e está associado a vias de sinalização rápida (p. ex., proteínas G, fosfatidilinositol-3'-cinase). A modelagem molecular atual levou ao desenvolvimento de ligantes que se ligam especificamente ao VDR localizado no núcleo ou ao VDR presente na membrana plasmática, preparando assim o caminho para o tratamento seletivo dos distúrbios relacionados às ações rápidas ou às ações lentas da 1,25-di-hidroxivitamina D com o uso de análogos sintéticos da vitamina D.

REGULAÇÃO DA [Ca^{++}] E [P_i] PELO INTESTINO DELGADO E OSSO

A Tabela 39-2 e os próximos parágrafos apresentam uma visão geral resumida da regulação da [Ca^{++}] e da [P_i] por meio da ação do PTH e da 1,25-di-hidroxivitamina



● **Figura 39-7.** Regulação da expressão renal do gene Cyp1α pelo Ca^{++} e pelos hormônios. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

● **Tabela 39-2. Ações do PTH e da 1,25-Di-hidroxivitamina D sobre a Homeostase do Ca^{++} e do P_i**

	Intestino Delgado	Ossos	Rins	Glândulas Paratireoides
PTH	Nenhuma ação direta	Promove o crescimento e a sobrevida dos osteoblastos Regula a produção de M-CSF, RANKL e OPG pelos osteoblastos Níveis cronicamente elevados estimulam a liberação de Ca^{++} e P_i dos ossos	Estimula a atividade da 1α-hidroxilase Estimula a reabsorção do Ca^{++} pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle e pelo túbulo distal Inibe a reabsorção de P_i pelos néfrons proximais (inibe a expressão do NPT2a)	Nenhuma ação direta
1,25-Di-hidroxivitamina D	Aumenta a absorção de Ca^{++} por meio do aumento da expressão dos canais de Ca^{++} TRPV, da calbindina-D e da PMCA Perifericamente, aumenta a absorção de P_i	Sensibiliza os osteoblastos do PTH Regula a produção e a calcificação do osteoide	Ações mínimas sobre a reabsorção de Ca^{++} Promove a reabsorção de P_i pelos néfrons proximais (estimula a expressão do NPT2a)	Inibe diretamente a expressão do gene do PTH Estimula diretamente a expressão do gene do CaSR

D sobre o intestino delgado, os ossos e as glândulas paratireoides. Para obter detalhes sobre transporte renal do Ca^{++}, consulte o Capítulo 35.

Transporte do Ca^{++} e do P_i no Intestino Delgado

A ingestão alimentar de Ca^{++} pode variar, mas de um modo geral os norte-americanos consomem cerca de 1,5 g de Ca^{++} por dia. Desse total, aproximadamente 200 mg são absorvidos na parte proximal do intestino delgado. Vale destacar que a absorção do Ca^{++} é estimulada pela 1,25-di-hidroxivitamina D, por essa razão essa absorção é mais eficaz quando há um declínio do Ca^{++} proveniente da ingestão alimentar.

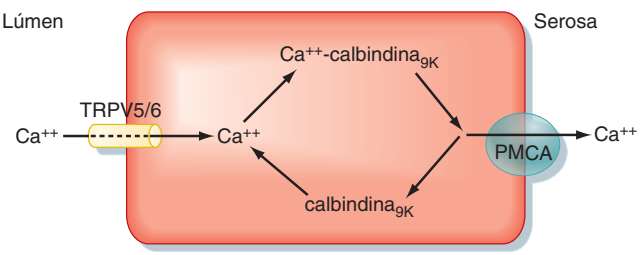
O Ca^{++} é absorvido no duodeno e no jejuno por três vias: uma via transcelular regulada pelo Ca^{++}, uma via

NO NÍVEL CELULAR

As principais ações da **calcitonina** ocorrem sobre os ossos e os rins. A calcitonina reduz a [Ca^{++}] e a [P_i] séricos basicamente por meio da inibição da reabsorção óssea; contudo, esse efeito só ocorre quando sua concentração sanguínea está elevada. A deficiência ou o excesso de calcitonina não causam problemas em seres humanos, por essa razão é improvável que ela tenha um papel importante na fisiologia humana. O interesse médico na calcitonina provém do fato de que formas potentes de calcitonina podem ser utilizadas terapeuticamente no tratamento de distúrbios ósseos. A calcitonina também é um marcador histoquímico bastante útil do câncer medular de tireoide.

O **receptor da calcitonina** está intimamente relacionado ao receptor do PTH/PTHrP. Mas, diferentemente do receptor do PTH/PTHrP, o receptor da calcitonina está expresso nos osteoclastos. A calcitonina age rápida e diretamente sobre os osteoclastos interrompendo a reabsorção óssea. A **doença de Paget** é caracterizada por uma renovação óssea excessiva regida por osteoclastos grandes e bizarros. Já que esses osteoclastos conservam os receptores para a calcitonina, as formas ativas desse hormônio podem ser utilizadas para impedir a atividade osteoclástica anormal presente nos pacientes com essa doença.

transcelular regulada por hormônios e uma via paracelular, passiva. A Figura 39-8 traz um resumo da via transcelular de absorção do Ca^{++}. O movimento do Ca^{++} do lúmen do trato gastrointestinal para o interior do enterócito, que é favorecido pelos gradientes químico e elétrico, é facilitado pelos **canais de cálcio da porção apical das células epiteliais** denominados **TRPV5** e **TRPV6.** No interior da célula, os íons Ca^{++} ligam-se à **calbindina-D_{9K},** que mantém a [Ca^{++}] citoplasmático baixa, preservando assim o gradiente da [Ca^{++}] entre o lúmen e o enterócito favorável. A calbindina-D_{9K} também participa do transporte do Ca^{++} da região apical para a basolateral. O Ca^{++} é transportado na membrana basolateral contra um gradiente eletroquímico pela **cálcio-ATPase da membrana plasmática (PMCA).** O **Na^+-Ca^{++} trocador de sódio/cálcio (NCX)** também contribui para o transporte do Ca^{++} para fora dos enterócitos. A 1,25-di-hidroxivitamina D estimula a expressão de todos os componentes envolvidos na absorção do Ca^{++} pelo intestino delgado.



● **Figura 39-8.** Absorção intestinal de Ca^{++} pela via transcelular. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

A fração do P_i da ingestão alimentar que é absorvida pelo jejuno permanece relativamente constante em torno de 70% e está sob um controle hormonal fraco exercido pela 1,25-di-hidroxivitamina D. O processo que limita a absorção transcelular de P_i é o transporte através da borda em escova da região apical, que é mediado pelo **co-transportador de Na^+-P_i (NPT2).**

Regulação do Ca^{++} e do P_i pelos Ossos

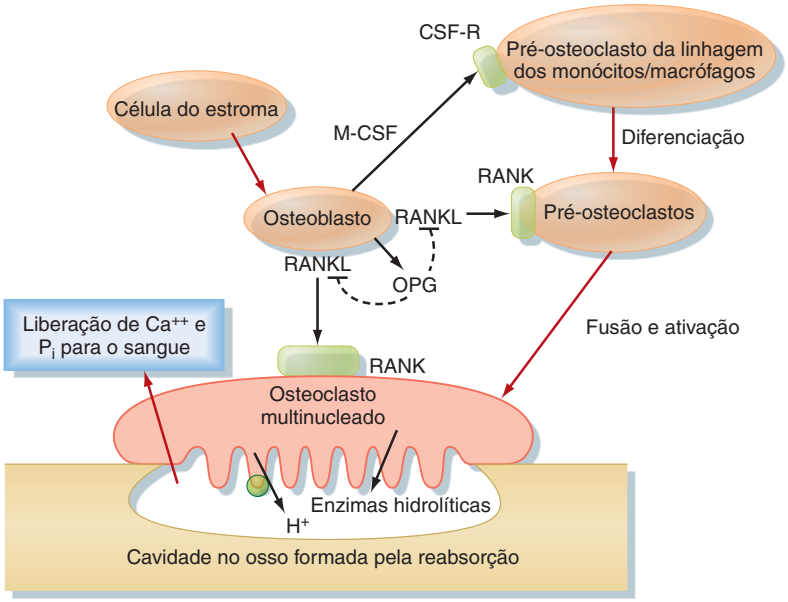
Os ossos armazenam uma grande quantidade de Ca^{++} e P_i. Assim que o adulto atinge sua massa óssea máxima, seu esqueleto passa a ser remodelado constantemente pela atividade conjunta das células ósseas. Em um indivíduo saudável, fisicamente ativo e bem-nutrido, os processos de **formação de osso (acreção)** e de **reabsorção de osso** estão em equilíbrio. De 1 kg de Ca^{++} imobilizado dos ossos, cerca de 500 mg (*i. e.*, 0,5% do Ca^{++} do esqueleto) são retirados dos ossos e depositados neles a cada dia. Contudo, o processo de remodelagem óssea pode ser modulado para fornecer um ganho líquido (ou uma perda líquida) de Ca^{++} e P_i ao sangue e é sensível à atividade física (ou à falta dela), à dieta, à idade e à regulação hormonal. Uma vez que a integridade dos ossos é totalmente dependente do Ca^{++} e do P_i, a desregulação crônica da [Ca^{++}] e da [P_i] ou dos hormônios que regulam essas concentrações causam doenças ósseas .

FISIOLOGIA ÓSSEA

O processo de biogênese, crescimento e remodelagem dos ossos é complexo e foge do escopo deste capítulo. As características importantes e necessárias para a compreensão do papel do osso adulto na regulação hormonal do metabolismo do Ca^{++} e do P_i serão discutidas nesta seção.

Nos adultos, a remodelagem óssea envolve (1) a destruição do osso pré-formado com a liberação para o sangue de Ca^{++}, P_i e fragmentos hidrolisados da matriz proteinácea (denominada **osteoide**) e (2) uma nova síntese de osteoide no local da reabsorção e a subsequente calcificação do osteoide, principalmente com Ca^{++} e P_i provenientes do sangue. A remodelagem óssea ocorre continuamente em cerca de dois milhões de locais distintos e envolve subpopulações de células ósseas chamadas de **unidades básicas multicelulares.**

As células envolvidas na remodelagem óssea são divididas em duas classes principais: a das células que promovem a formação de osso **(osteoblastos)** e a das células que promovem a reabsorção de osso **(osteoclastos).** O processo de remodelagem óssea é altamente integrado (Fig. 39-9). Os osteoblastos expressam fatores que induzem a diferenciação de células da linhagem dos monócitos/macrófagos em osteoclastos e, em seguida, ativam a função desses osteoclastos. Os osteoblastos liberam o **fator estimulador de colônias de monócitos (M-CSF),** que induz os primeiros processos de diferenciação que levam à formação dos precursores dos osteoclastos. O M-CSF também atua em conjunto com outro fator, o **RANKL** (**l**igante do **r**eceptor **a**tivador do **N**F-κB), para promover a osteoclastogênese. O RANKL liga-se ao seu receptor **RANK** situado nas membranas dos precursores dos osteoclastos e induz a os-



● **Figura 39-9.** Regulação da diferenciação e da função dos osteoclastos pelos osteoblastos. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

NO NÍVEL CELULAR

A importância do sistema RANK/RANKL/OPG é compreendida já que mutações que afetam os genes humanos codificadores do RANK e da OPG estão associadas a deformidades ósseas. Em camundongos, a ausência do RANKL acarreta **osteopetrose** (*i. e.*, aumento excessivo da densidade óssea) pela ausência de osteoclastos. De modo inverso, a ausência da OPG leva à **osteoporose** (redução da densidade óssea) em razão do número elevado de osteoclastos exageradamente ativos.

NA CLÍNICA

Nos indivíduos com deficiência de vitamina D, o osteoide não se calcifica de modo adequado e o osso se torna frágil. A deficiência de vitamina D produz hipocalcemia e hipomagnesemia e reduz a absorção gastrointestinal de Ca^{++} e P_i. A queda da [Ca^{++}] sérica estimula a secreção de PTH, que por sua vez estimula a excreção de P_i pelos rins, agravando dessa forma a perda de P_i sérico. E quando o produto Ca^{++} x P_i do soro está baixo, a mineralização dos ossos é prejudicada e a desmineralização aumenta. Nas crianças, essa situação conduz ao **raquitismo,** no qual o crescimento dos ossos longos está anormal e o enfraquecimento dos ossos provoca um arqueamento das extremidades e o colapso da caixa torácica. Nos adultos, a deficiência de vitamina D causa **osteomalacia,** condição caracterizada pela presença de osteoide pouco calcificado e dor, pelo aumento do risco de fratura e pelo colapso das vértebras. A elevação secundária do PTH pode causar osteoporose.

teoclastogênese. Esse processo envolve o agrupamento e a fusão de vários precursores dos osteoclastos e dá origem a um único osteoclasto multinucleado. A área da membrana do osteoclasto voltada para o osso adere intimamente a ele selando completamente a superfície de contato membrana/osso (Fig. 39-9). Em seguida essa área da membrana secreta enzimas hidrolíticas e HCl. O microambiente rico em enzimas ácidas dissolve os cristais calcificados, liberando dessa forma Ca^{++} e P_i para o sangue. Depois de aproximadamente 2 semanas, os osteoclastos recebem um sinal diferente dos osteoblastos vizinhos. Esse sinal é a **osteoprotegerina (OPG),** que age como um receptor chamariz solúvel do RANKL (Fig. 39-9). Como consequência, o sinal pró-osteoclástico proveniente dos osteoblastos é interrompido.

Durante a formação óssea, os osteoblastos adjacentes migram para a área que sofreu reabsorção (que foi esvaziada pelos osteoclastos) e começam a depositar osteoide. Alguns dos componentes do osteoide promovem a sua calcificação, um processo que remove Ca^{++} e P_i do sangue. À medida que os osteoblastos são circundados por osso e ficam aprisionados dentro dele, transformam-se em **osteócitos** que repousam no interior de pequenos espaços denominados lacunas haversianas. Os osteócitos permanecem interligados por processos celulares que correm dentro de canalículos formando junções comunicantes com os processos celulares adjacentes. As novas camadas concêntricas de osso, junto com os osteócitos interconectados e o canal central, são chamadas coletivamente de **ósteon.** A função ou as funções exatas dos osteócitos ainda não são claras, embora evidências indiquem que essas células desempenham papel na detecção do estresse mecânico sofrido pelos ossos.

Como hormônio calciotrópico, o PTH é o principal regulador endócrino da remodelagem óssea nos adultos. O receptor do PTH/PTHrP está expresso nos osteoblastos, mas não nos osteoclastos. Por essa razão, o PTH estimula diretamente a atividade osteoblástica e estimula indiretamente a atividade osteoclástica por meio

de fatores parácrinos derivados dos osteoblastos (*i. e.*, M-CSF, RANKL). A administração intermitente de doses baixas de PTH promove a sobrevida e as funções anabólicas ósseas dos osteoblastos, aumenta a densidade óssea e reduz o risco de fraturas em seres humanos. Em contrapartida, níveis prolongadamente elevados de PTH deslocam o equilíbrio provocando um aumento relativo da atividade osteoclástica. Como consequência, ocorre um aumento do processo de renovação óssea e uma redução da densidade óssea.

A regulação da remodelagem óssea pelo PTH requer níveis normais de 1,25-di-hidroxivitamina D. Nos indivíduos com deficiência de vitamina D, a curva Ca^{++} × secreção de PTH está deslocada para a direita. Por isso, níveis normais de Ca^{++} apresentam menor eficácia na ação de suprimir a secreção de PTH e, como consequência, há uma elevação dos níveis de PTH e um aumento do processo de remodelação óssea. O VDR está expresso nos osteoblastos, e também são necessários níveis normais de 1,25-di-hidroxivitamina D para que a produção de osteoide e sua calcificação ocorram de maneira harmoniosa.

REGULAÇÃO FISIOLÓGICA INTEGRADA DO METABOLISMO DO CA^{++}/P_i

Resposta do Hormônio Paratireoideo e da 1,25-di-hidroxivitamina D a um Estímulo Hipocalcêmico

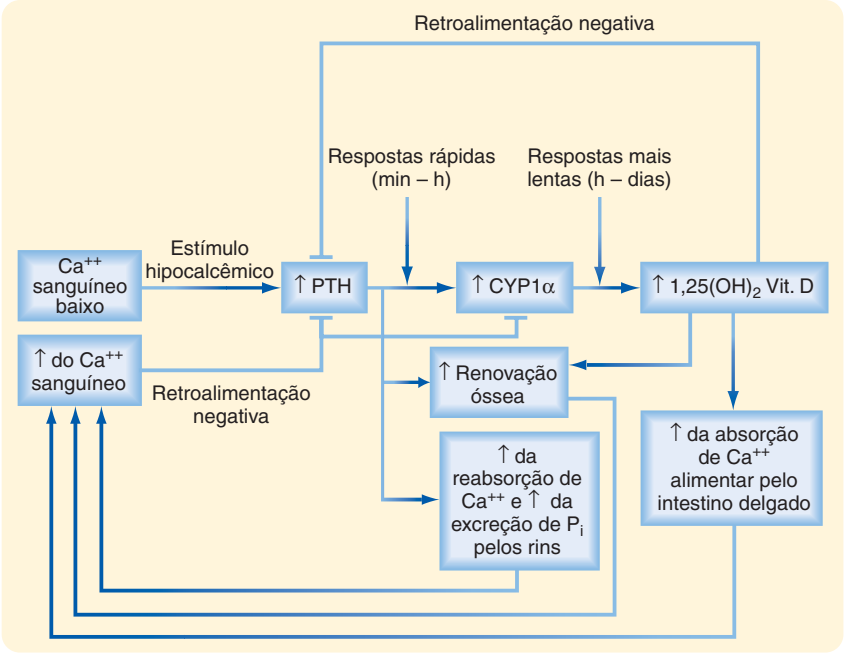
A Figura 39-10 mostra a resposta integrada do PTH e da 1,25-di-hidroxivitamina D a um estímulo hipocalcêmico. Uma $[Ca^{++}]$ baixa no sangue, detectada pelos CaSR localizados nas células principais das paratireoides, estimula a secreção de PTH. Nos rins, o PTH aumenta a reabsorção de Ca^{++} no ramo ascendente espesso da alça de Henle e no túbulo distal. A hipocalcemia também estimula a reabsorção de Ca^{++} ao ativar os CaSR e, em menor grau, ao elevar os níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D. O PTH inibe o NPT2, aumentando dessa forma a excreção de P_i. A perda relativa de P_i eleva a $[Ca^{++}]$ ionizado no sangue. Nos ossos, o PTH estimula os osteoblastos a secretar o RANKL, que por sua vez aumenta rapidamente a atividade osteoclástica e produz um aumento da reabsorção óssea e a liberação de Ca^{++} e P_i para o sangue.

Em uma etapa posterior e mais lenta da resposta à hipocalcemia, o PTH e a baixa $[Ca^{++}]$ estimulam diretamente a expressão da 1α-hidroxilase (CYP1α) no túbulo proximal renal, aumentando dessa forma os níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D. No intestino delgado, a 1,25-di-hidroxivitamina D estimula a absorção de Ca^{++}. Esses efeitos ocorrem em um período que varia de horas a dias e envolvem o aumento da expressão dos canais de Ca^{++} TRPV5 e TRPV6, da calbindina-D_{9K} e da PMCA. A 1,25-di-hidroxivitamina D também estimula a liberação de RANKL pelos osteoblastos, o que amplifica o efeito do PTH.

A 1,25-di-hidroxivitamina D, juntamente com os CaSR, tem um papel central no mecanismo de retroalimentação negativa. O PTH elevado estimula a produção de 1,25-di-hidroxivitamina D, a qual inibe a expressão do gene do PTH direta e indiretamente ao regular positivamente os CaSR. A 1,25-di-hidroxivitamina D também inibe a atividade da 1α-hidroxilase renal enquanto aumenta a atividade da 24-hidroxilase. Assim, quando a $[Ca^{++}]$ no sangue retorna ao normal, a secreção de PTH e a atividade da 1α-hidroxilase diminuem.

Regulação Exercida pelos Hormônios Esteroides Gonadais e Adrenais

Os **hormônios esteroides gonadais** e **adrenais** têm efeitos importantes sobre o metabolismo do Ca^{++} e do P_i e também sobre os ossos. O **estradiol-17β** (**E_2**; Capítulo 43) possui efeitos anabólicos e calciotrópicos sobre os ossos e estimula a absorção intestinal de Ca^{++}. O E_2 é também um dos reguladores mais potentes das funções osteoblástica e osteoclástica. O estrógeno promove a



● **Figura 39-10.** Resposta integrada a um estímulo hipocalcêmico. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

NA CLÍNICA

O **hiperparatireoidismo primário** resulta da produção excessiva de PTH pelas glândulas paratireoides. Com frequência, é causado por um único **adenoma** restrito a uma das glândulas paratireoides.

Os pacientes com hiperparatireoidismo primário têm [Ca^{++}] sérica alta e, na maioria das vezes, [P_i] sérica baixa. A **hipercalcemia** resulta da desmineralização óssea, do aumento da absorção gastrointestinal de Ca^{++} (mediada pela 1,25-di-hidroxivitamina D) e do aumento da reabsorção renal de Ca^{++}. Os principais sintomas do distúrbio estão diretamente relacionados ao aumento da reabsorção óssea, à hipercalcemia e à **hipercalciúria.** A alta [Ca^{++}] sérica reduz a excitabilidade neuromuscular. As pessoas com hiperparatireoidismo exibem com frequência distúrbios psicológicos, sobretudo depressão. Também ocorrem outros sintomas neurológicos como fadiga, confusão mental e, quando os níveis estão muito elevados (acima de 15 mg/dL), coma. A hipercalcemia pode causar parada cardíaca e levar à formação de úlceras pépticas uma vez que o Ca^{++} aumenta a secreção de gastrina. Os cálculos renais **(nefrolitíase)** são comuns porque a hipercalcemia leva à hipercalciúria e o aumento da depuração de P_i causa **fosfatúria.** As altas concentrações de Ca^{++} e P_i urinários aumentam a tendência à precipitação de sais de Ca^{++} e P_i nos tecidos moles dos rins. Quando a [Ca^{++}] sérico excede 13 mg/dL e os níveis de fosfato estão normais, o **produto de solubilidade** do sistema Ca^{++}/P_i é ultrapassado. Nesse momento, formam-se sais insolúveis de Ca^{++}/P_i, que provocam a calcificação de tecidos moles, como vasos sanguíneos, pele, pulmões e articulações.

Os indivíduos com hiperparatireoidismo apresentam evidências de aumento do processo de renovação óssea, como elevação dos níveis urinários de hidroxiprolina, que é indicativa de alta atividade reabsortiva óssea. A hidroxiprolina é um aminoácido característico do colágeno tipo I. Quando o colágeno é degradado, a excreção urinária de hidroxiprolina aumenta. Embora o hiperparatireoidismo cause no final **osteoporose** (perda de osso que envolve tanto o osteoide quanto a parte mineral), ela não é necessariamente o sintoma inicial. Contudo, a desmineralização óssea é evidente.

sobrevida dos osteoblastos e a apoptose dos osteoclastos, favorecendo desse modo a formação óssea em detrimento da reabsorção. Em mulheres na pós-menopausa, a deficiência de estrógeno leva a uma fase inicial de perda óssea rápida que dura cerca de 5 anos, seguida por uma segunda fase de perda óssea mais lenta que provoca hipocalcemia em razão da absorção ineficiente de Ca^{++} e da perda renal desse íon. Esses eventos podem causar hiperparatireoidismo secundário, condição que exacerba ainda mais a perda óssea. Os **andrógenos** também têm efeitos anabólicos e calciotrópicos ósseos, embora alguns desses efeitos sejam resultantes da conversão periférica da testosterona a E_2 (Capítulo 43).

Ao contrário dos esteroides gonadais, os **glicocorticoides** (p. ex., o **cortisol**) promovem a reabsorção óssea e a perda renal de Ca^{++} e inibem a absorção intestinal de Ca^{++}. Os pacientes tratados com altas doses de glicocorticoide (p. ex., como droga anti-inflamatória e imunossupressora) podem apresentar osteoporose induzida por glicocorticoide.

CONCEITOS-CHAVE

1. A [Ca^{++}] sérico é determinada pela taxa de absorção de Ca^{++} pelo trato gastrointestinal, pela formação e reabsorção ósseas e pela excreção renal. Normalmente os valores da [Ca^{++}] sérico são mantidos dentro de um intervalo de variação estreito.
2. A [P_i] sérico é determinada pela taxa de absorção de P_i pelo trato gastrointestinal, pelo afluxo e efluxo desse íon dos tecidos moles, pela formação e reabsorção ósseas e pela excreção renal. Normalmente a [P_i] sérico flutua dentro de um intervalo de variação relativamente amplo.
3. Os principais hormônios fisiológicos que regulam as [Ca^{++}] e de [P_i] são o PTH e a 1,25-di-hidroxivitamina D (calcitriol).
4. A vitamina D é sintetizada na pele do 7-de-hidrocolesterol na presença de luz UV-B. É hidroxilada em 25-hidroxicolecalciferol no fígado e é ativada pela 1α-hidroxilase renal transformando-se em 1,25-di-hidroxivitamina D.
5. A 1,25-di-hidroxivitamina D promove a absorção intestinal de Ca^{++} e aumenta levemente a absorção de P_i.
6. O fluxo de Ca^{++} e P_i para dentro e para fora dos ossos é determinado pelas atividades relativas de osteoblastos e osteoclastos.
7. O receptor do PTH/PTHrP está expresso nos osteoblastos, mas não nos osteoclastos. O PTH estimula a diferenciação, a proliferação e a sobrevida dos osteoblastos, e a administração intermitente de PTH estimula a formação de osso.
8. Ao se ligar ao VDR presente nos osteoblastos, a 1,25-di-hidroxivitamina D aumenta a diferenciação dos osteoblastos, promove a secreção dos componentes do osteoide e sensibiliza os osteoblastos ao PTH.

Hipotálamo e Hipófise

A **glândula pituitária** (também chamada de **hipófise**) é uma estrutura endócrina pequena (cerca de 0,5 g de peso), porém complexa, situada na base do prosencéfalo (Fig. 40-1). Possui um componente epitelial denominado **adeno-hipófise** e uma estrutura neural chamada de **neuro-hipófise.** A adeno-hipófise é composta de cinco tipos de células que secretam seis hormônios. A neuro-hipófise libera vários neuro-hormônios. Todas as funções endócrinas da glândula pituitária são reguladas pelo hipotálamo e por alças de retroalimentação positiva e negativa.

ANATOMIA

O exame microscópico da pituitária revela dois tipos distintos de tecido: um epitelial e outro neural (Fig. 40-2). A parte epitelial da pituitária humana é denominada **adeno-hipófise.** A adeno-hipófise constitui a porção anterior da glândula e com frequência é denominada **lobo anterior da pituitária,** e seus hormônios são chamados de **hormônios da pituitária anterior.** A adeno-hipófise é composta de três partes: (1) a ***pars distalis***, que constitui cerca de 90% da adeno-hipófise; (2) a *pars tuberalis*, que envolve a haste; e (3) a *pars intermedia*, que regride e está ausente nos adultos humanos.

A parte neural da pituitária é denominada **neuro-hipófise** e consiste em uma projeção para baixo do tecido hipotalâmico. A porção mais inferior da neuro-hipófise é chamada de ***pars nervosa*** ou **lobo posterior da pituitária** (ou simplesmente **"pituitária posterior"**). Na extremidade superior da neuro-hipófise, desenvolve-se uma tumefação em forma de funil denominada **eminência média.** O restante da neuro-hipófise, a porção que se estende para baixo da eminência média até a *pars nervosa*, é chamado de **infundíbulo.** O infundíbulo e a *pars tuberalis* constituem a haste da pituitária — uma conexão física entre o hipotálamo e a glândula pituitária (Fig. 40-2).

A glândula pituitária (lobos anterior e posterior) está situada dentro de uma depressão do osso esfenoide denominada **sela turca.** Em geral, os cânceres que afetam a pituitária têm apenas um caminho para se expandir, ou seja, crescem para cima, para dentro do cérebro e contra os nervos ópticos. Por essa razão, qualquer aumento no tamanho da pituitária está frequentemente associado a tonturas ou a problemas visuais, ou a ambos. A sela turca está separada do cérebro por uma membrana denominada **diafragma da sela.**

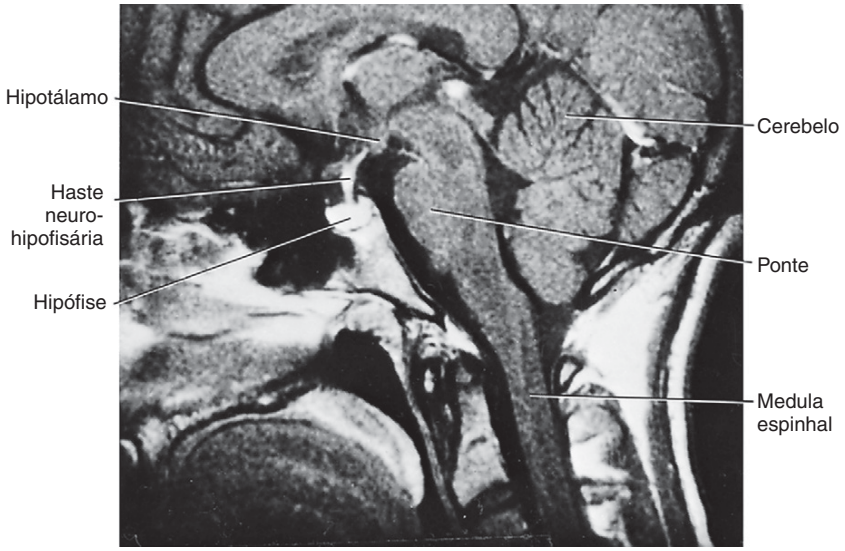
NEURO-HIPÓFISE

A *pars nervosa* é uma estrutura **neurovascular** e corresponde ao local de liberação de neuro-hormônios, adjacente a um rico leito de capilares fenestrados. Os hormônios peptídicos liberados são o **hormônio antidiurético** (**ADH,** ou arginina vasopressina) e a **oxitocina.** Os corpos celulares dos neurônios que se projetam para a *pars nervosa* estão localizados nos **núcleos supraópticos (NSO)** e nos **núcleos paraventriculares (NPV)** do **hipotálamo** (neste contexto, um "núcleo" corresponde a um grupo de corpos celulares de neurônios situado dentro do sistema nervoso central [SNC] — e um "gânglio" corresponde a um grupo de corpos celulares de neurônios situado fora do SNC). Os corpos celulares desses neurônios são denominados **magnocelulares** (*i. e.*, corpos celulares grandes) e projetam seus axônios para baixo, pela haste infundibular, como **tratos hipotalâmico-hipofisários.** Esses axônios terminam na *pars nervosa* (Fig. 40-3). Além das terminações e dos processos axônicos provenientes dos NSO e NPV, há células de suporte semelhantes às células gliais que são denominadas **pituícitos.** A pituitária posterior é amplamente vascularizada, e seus capilares são fenestrados, o que facilita a difusão dos hormônios para dentro dos vasos.

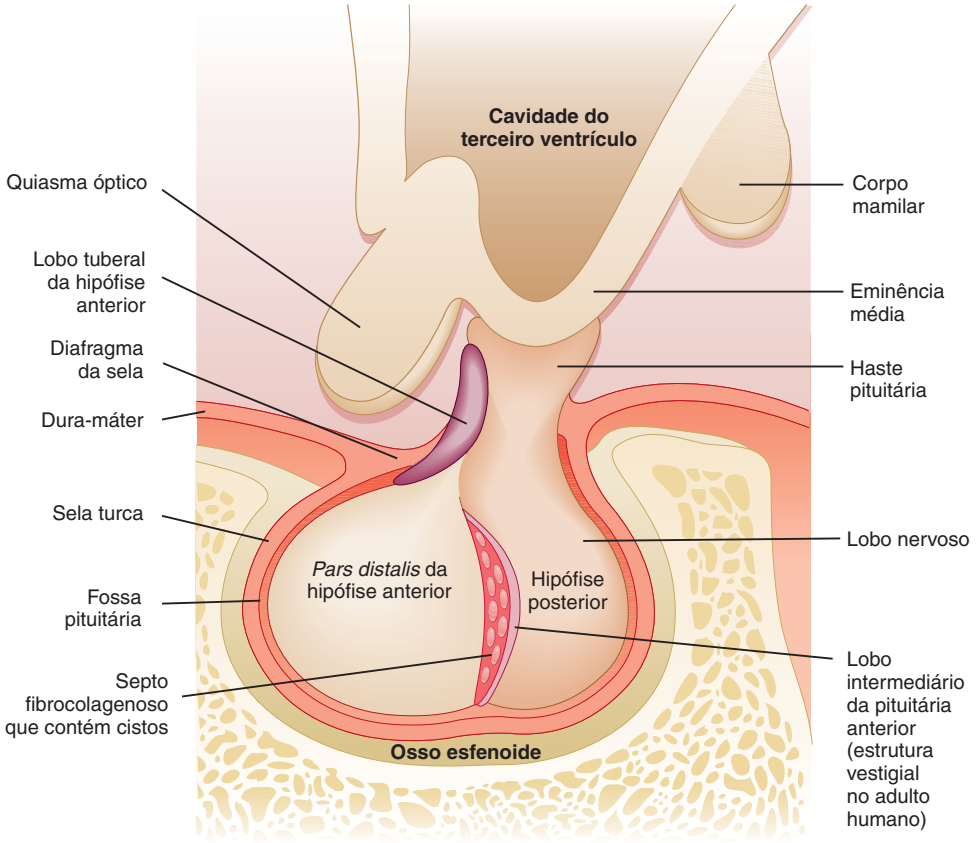
Síntese de ADH e Oxitocina

O ADH e a oxitocina são nonapeptídios (nove aminoácidos) com estrutura similar e que diferem entre si em apenas dois aminoácidos. A sobreposição das atividades dessas duas substâncias é limitada. O ADH e a oxitocina são sintetizados como pré-pró-hormônios (Fig. 40-4). Cada pró-hormônio alberga a estrutura da oxitocina, ou do ADH, e um peptídio cossecretado: a **neurofisina I** (associada ao ADH) ou a **neurofisina II** (associada à oxitocina). Esses pré-pró-hormônios são denominados **pré-provasofisina** e **pré-pró-oxifisina.** O peptídio sinal N-terminal é clivado enquanto é transportado para o retículo endoplasmático. No interior do retículo endoplasmático e do aparelho de Golgi, o pró-hormônio é acondicionado em grânulos secretores ligados a membranas situados nos corpos celulares dos NSO e NPV (Fig. 40-5). Os grânulos secretores são conduzidos pelo interior dos axônios da haste infundibular por meio de um mecanismo de transporte "rápido" (*i. e.*, milímetros por hora) dependente de ATP até as terminações axônicas da *pars nervosa*. Durante o trânsito dos grânulos secretores, os pró-hormônios são clivados proteoliticamente produzindo quantidades equimolares de hormônio e neurofisina. Os grânulos secretores contendo peptídios totalmente processados são armazenados nas terminações axônicas. Tumefações axônicas resultantes do armazenamento dos grânulos secretores podem ser observadas no microscópio óptico e são denominadas **corpos de Herring.**

O ADH e a oxitocina são liberados da *pars nervosa* em resposta a estímulos detectados primeiramente pelos corpos celulares e seus dendritos situados nos NSO

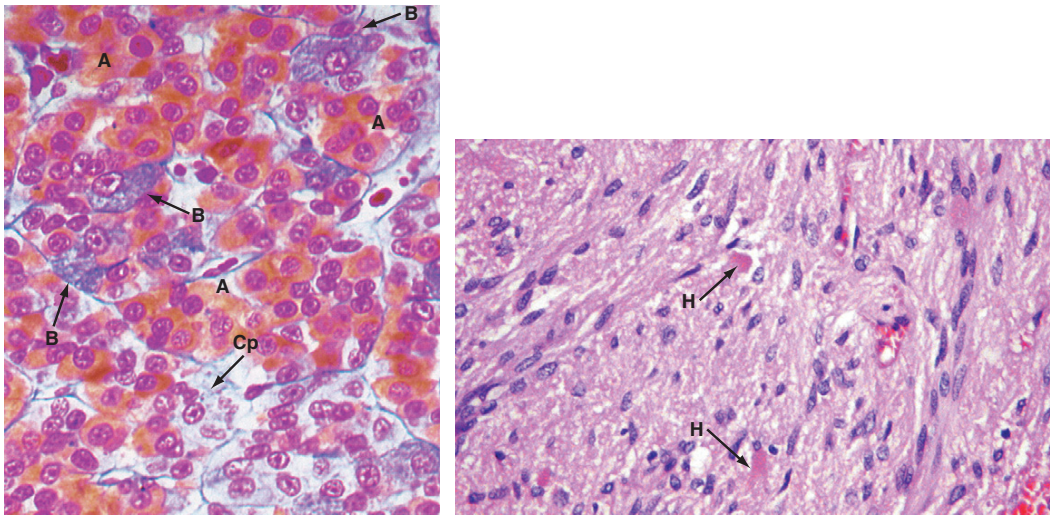


● **Figura 40-1.** Corte sagital da cabeça que mostra a proximidade entre o hipotálamo e a glândula pituitária e a interconexão dessas estruturas por meio da haste neuro-hipofisária (pituitária).

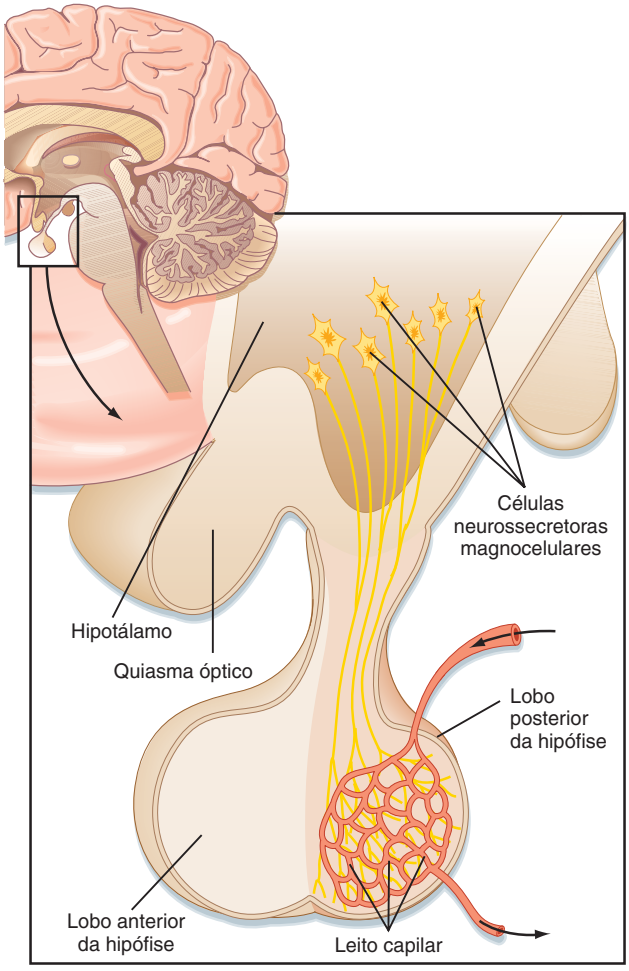


A

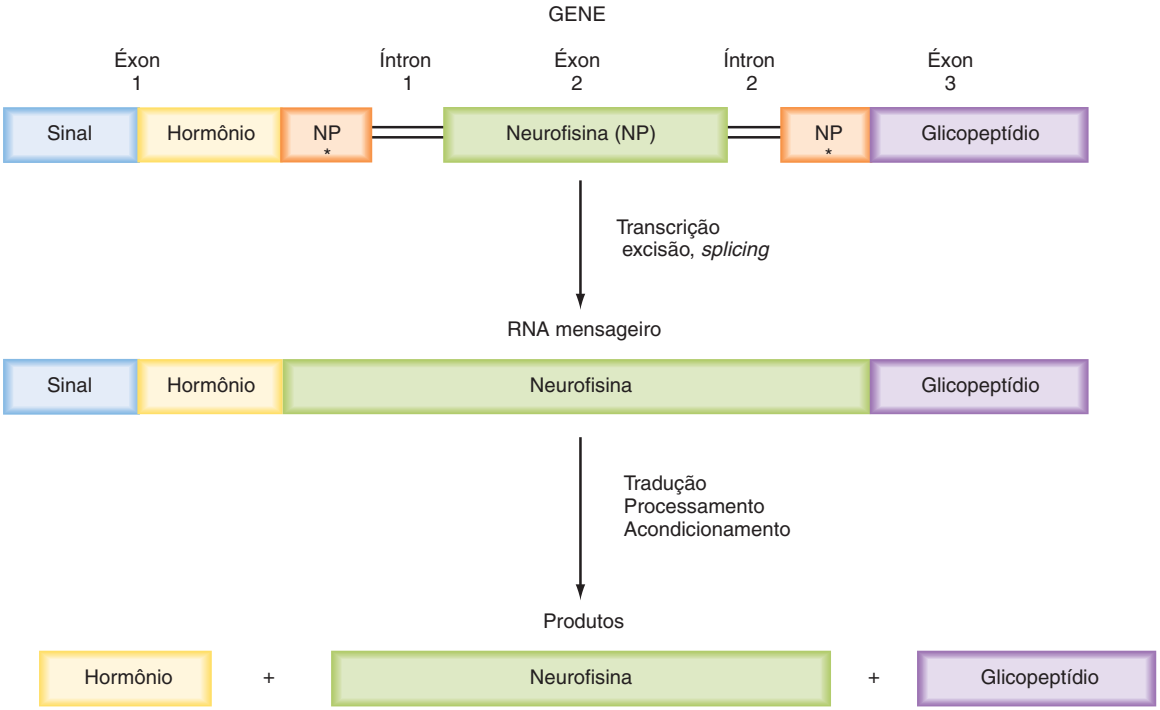
● **Figura 40-2. A,** Estrutura macroscópica da hipófise. Essa glândula está embaixo do hipotálamo e conecta-se a ele por intermédio da haste pituitária. Está localizada no interior da sela turca, uma fossa situada dentro do osso esfenoide, e está coberta por uma reflexão da dura-máter, o diafragma da sela. A *pars distalis* constitui a maior parte da pituitária anterior. (Modificado de Stevens A. In Lowe JS [ed]: Human Histology, 3rd ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.)



● **Figura 40-2.,** cont. **B,** A *pars distalis* deriva do tecido epitelial que é composto de acidófilos (A) (somatotrofos e lactotrofos) e basófilos (B) (tireotrofos, gonadotrofos e corticotrofos). A hipófise posterior deriva do tecido nervoso e tem o aspecto histológico de nervos não mielinizados **(C).** Cp, cromófobos; H, corpos de Herring. (De Young B et al [eds]: Wheater's Functional Histology, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2006.)



● **Figura 40-3.** Os neurônios magnocelulares do hipotálamo (núcleos supraópticos e paraventriculares) projetam seus axônios para baixo, pelo processo infundibular, e terminam na *pars nervosa* (lobo posterior), onde liberam seus hormônios (ADH ou oxitocina) para o interior do leito capilar. (Modificado de Larsen PR et al [eds]: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2003.)



● **Figura 40-4.** Síntese e processamento da pré-provasopressina ou pré-pró-oxitocina.

e NPV do hipotálamo. Esses estímulos consistem principalmente em neurotransmissores liberados de interneurônios hipotalâmicos. Quando o estímulo é suficiente, os neurônios despolarizam-se e propagam um potencial de ação que desce pelo axônio. Nas terminações axônicas, o potencial de ação aumenta a $[Ca^{++}]$ intracelular desencadeando uma resposta do tipo estímulo × secreção que leva à exocitose do ADH ou da oxitocina, juntamente com as neurofisinas, que caem no líquido extracelular da *pars nervosa* (Fig. 40-5). Os hormônios e as neurofisinas penetram na circulação periférica, e ambos podem ser quantificados no sangue.

NA CLÍNICA

Uma vez que os hormônios da pituitária posterior são sintetizados no hipotálamo, e não na pituitária, nem sempre a **hipofisectomia** (remoção da pituitária) interrompe permanentemente a síntese e a secreção desses hormônios. Logo após a hipofisectomia, a secreção dos hormônios diminui. Contudo, no decorrer de semanas, a extremidade proximal seccionada do trato exibe uma modificação histológica. Formam-se pituícitos ao redor das terminações dos neurônios e observam-se vacúolos secretores. A secreção hormonal recomeça nessa extremidade seccionada e pode até retornar aos níveis normais. Em contrapartida, uma lesão em uma porção mais alta da haste pituitária pode levar à perda de corpos celulares de neurônios dos NSO e NPV.

Ações e Regulação do ADH e da Oxitocina

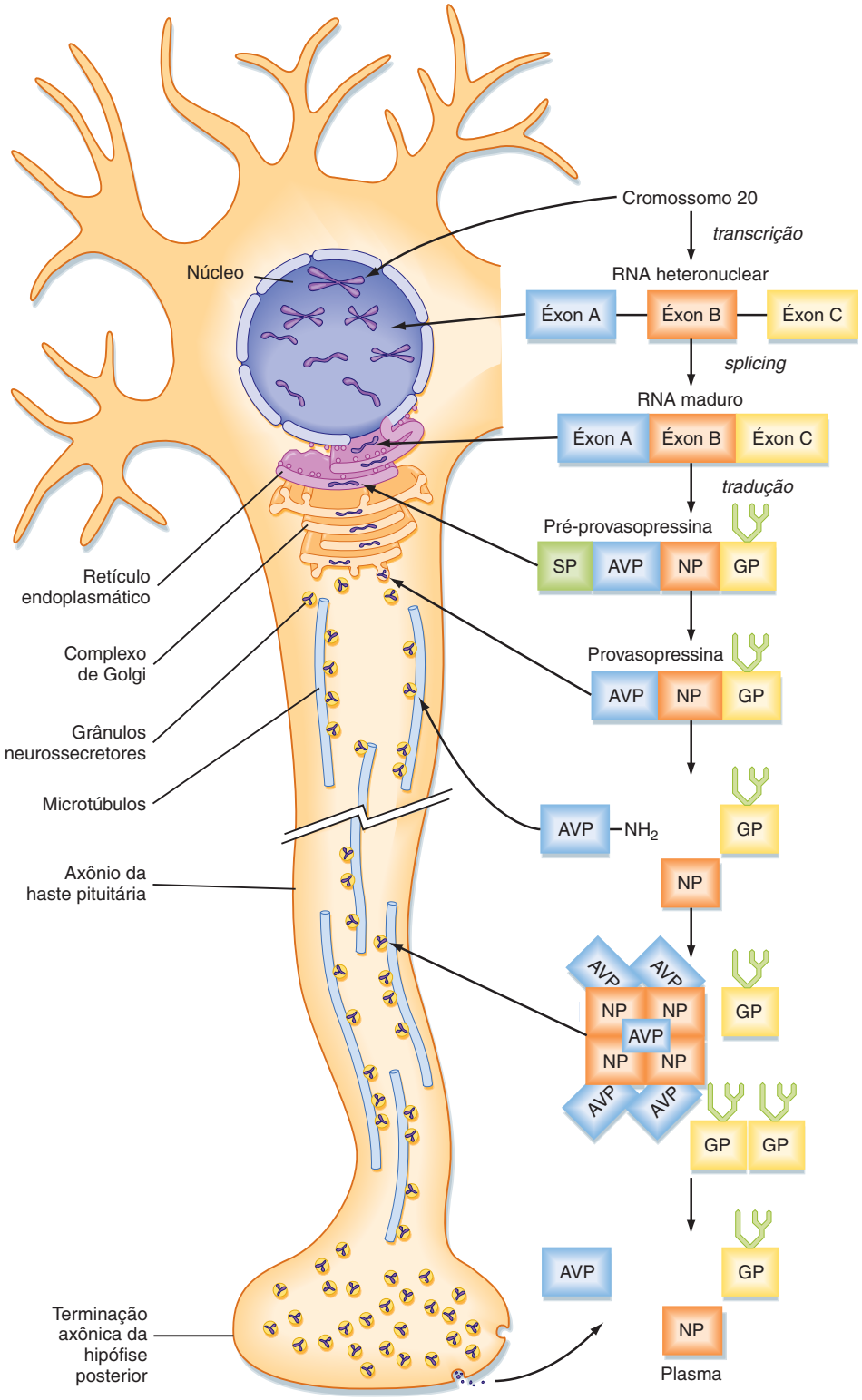
O ADH age primariamente nos rins promovendo a retenção de água (antidiurese). As ações do ADH e a regulação de sua secreção foram descritas no Capítulo 34. A oxitocina age principalmente no útero grávido (induzindo o parto) e nas células mioepiteliais das mamas (ejetando o leite durante a amamentação). As ações e a regulação da oxitocina serão discutidas no Capítulo 43.

ADENO-HIPÓFISE

A *pars distalis* é composta de cinco tipos de células endócrinas que produzem seis hormônios (Tabela 40-1). Em virtude das características histológicas desses tipos de células, os corticótrofos, os tireotrofos e os gonadotrofos são chamados de células **basófilas** da pituitária, ao passo que os somatotrofos e os lactotrofos são conhecidos como células **acidófilas** da pituitária (Fig. 40-2, *B*).

Eixos Endócrinos

Antes de analisar separadamente cada hormônio da adeno-hipófise, é importante entender a organização estrutural e funcional dessa parte da glândula dentro dos **eixos endócrinos** (discutidos brevemente no Capítulo 37; mencionados na Tabela 40-1 e na Fig. 40-6). Cada eixo endócrino é composto de três níveis de células endócrinas: (1) neurônios hipotalâmicos; (2) células da pituitária anterior e (3) glândulas endócrinas periféricas. Os neurônios do hipotálamo liberam **hormônios de liberação hipotalâmicos** (XRHs) específicos que estimulam a secreção de **hormônios tróficos pituitários** (XTHs) também específicos. Em alguns casos, a produção de um hormônio trófico pituitário é regulada secundaria-



● **Figura 40-5.** Síntese, processamento e transporte da pré-provasopressina. O ADH humano (também denominado arginina vasopressina ou AVP) é sintetizado nos corpos celulares hipotalâmicos magnocelulares e acondicionado no interior de grânulos neurossecretores. Durante o transporte para baixo, pelo interior dos axônios do processo infundibular, até a *pars nervosa*, a provasopressina é clivada proteoliticamente originando um hormônio ativo (AVP = ADH), neurofisina (NP) e uma glicoproteína C-terminal (GP). A NP organiza-se em tetrâmeros que se ligam a cinco moléculas de AVP. Todos os três fragmentos são secretados das terminações axônicas da *pars nervosa* (pituitária posterior) e caem na circulação sistêmica. Apenas a AVP (ADH) é biologicamente ativa. (Modificado de Larsen PR et al [eds]: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2003.)

Tabela 40-1. Tipos de Células da Adeno-hipófise: Produção e Ação Hormonais, Regulação Hipotalâmica e Regulação por Retroalimentação

	Basófilos			Acidófilos	
	Corticotrofo	**Tireotrofo**	**Gonadotrofo**	**Somatotrofo**	**Lactotrofo**
Regulação hipotalâmica primária	Hormônio liberador de corticotrofina (CRH): peptídio com 41 aminoácidos, estimulação	Hormônio liberador de tireotrofina (TRH): tripeptídio, estimulação	Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH): decapeptídio, estimulação	Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH): peptídio com 44 aminoácidos, estimulação Somatostatina: tetradecapeptídio, inibição	Dopamina (catecolamina): inibição Fator liberador de PRL?: estimulação
Hormônio trófico secretado	Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH): proteína com 4,5 kDa	Hormônio estimulador da tireoide (TSH): hormônio glicoproteico com 28 kDa	Hormônio estimulante de folículos e hormônio luteinizante (FSH e LH): hormônios glicoproteicos com 28 e 33 kDa	Hormônio do crescimento (GH): proteína com ≈22 kDa	Prolactina (PRL): proteína com ≈23 kDa
Receptor	MC2R (GPCR ligado à G_s)	Receptor de TSH (GPCR ligado à G_s)	Receptores de FSH e LH (GPCRs ligado à G_s)	Receptor de GH (receptor de citocina ligado à JAK/STAT)	Receptor de PRL (receptor de citocina ligado à JAK/STAT)
Glândula-alvo endócrina	Zona fasciculada e zona reticular do córtex adrenal	Epitélio da tireoide	Ovário (teca e granulosa*) Testículo (células de Leydig e Sertoli)	Fígado (mas também ações diretas — principalmente com relação a efeitos metabólicos)	Nenhum órgão-alvo endócrino — não participa de nenhum eixo endócrino
Hormônio periférico envolvido na retroalimentação negativa	Cortisol	Triiodotironina	Estrógeno†, progesterona, testosterona e inibina‡	IGF-I GH (alça curta)	Nenhum

*Tanto as células foliculares como as células luteinizadas da teca e da granulosa.
†O estrógeno pode também exercer retroalimentação positiva nas mulheres.
‡A inibina inibe seletivamente a liberação de FSH dos gonadotrofos.

NO NÍVEL CELULAR

Houve um progresso significativo na compreensão do processo de diferenciação das cinco células endócrinas da *pars distalis* de uma célula precursora. O fator de transcrição do tipo homeodomínio, **Prop-1,** é expresso logo após a formação da bolsa de Rathke e estimula as linhagens celulares de somatotrofos, lactotrofos, tireotrofos e gonadotrofos. Em seres humanos, mutações raras que afetam o gene do Prop-1 causam um tipo de **deficiência combinada de hormônios da hipófise.** Os indivíduos com essa condição exibem nanismo pela falta de GH, retardo mental secundário ao hipotireoidismo e infertilidade como consequência da falta de gonadotrofinas. O produto de gene denominado **Pit-1,** específico da pituitária e expresso posteriormente, foi identificado em camundongos. O Pit-1 e seu homólogo humano, o **POUF1,** também são fatores de transcrição do tipo homeodomínio. O POUF1 é necessário para a diferenciação dos tireotrofos, somatotrofos e lactotrofos e estimula diretamente a transcrição e a expressão do TSH, do GH e da prolactina. Indivíduos com mutações no gene do POUF1 têm nanismo e retardo mental. O **fator esteroidogênico 1 (SF-1),** um fator de transcrição relacionado ao receptor nuclear órfão de hormônio, foi identificado pela primeira vez no córtex adrenal e nas gônadas como um regulador da expressão do gene da enzima esteroidogênica. Contudo, o SF-1 também está expresso nos neurônios hipotalâmicos produtores de GnRH e nos gonadotrofos da pituitária. O SF-1 regula a transcrição do LH e do FSH. As mutações que afetam o gene do SF-1 bloqueiam as funções adrenal e gonadal e levam a morte de gonadotrofos na pituitária. O **Tpit** é um fator de transcrição que está envolvido na diferenciação dos corticotrofos. Ele interage com outros fatores de transcrição para promover a diferenciação dos corticotrofos e a expressão do gene da POMC (ver adiante). As mutações que afetam o gene do Tpit humano causam uma **deficiência isolada de ACTH** (*i. e.*, os outros tipos de células do corpo que também expressam o gene da POMC não são afetados). Essa condição leva ao surgimento de uma forma de **insuficiência adrenal secundária** que requer a reposição de glicocorticoides pelo resto da vida (Capítulo 42).

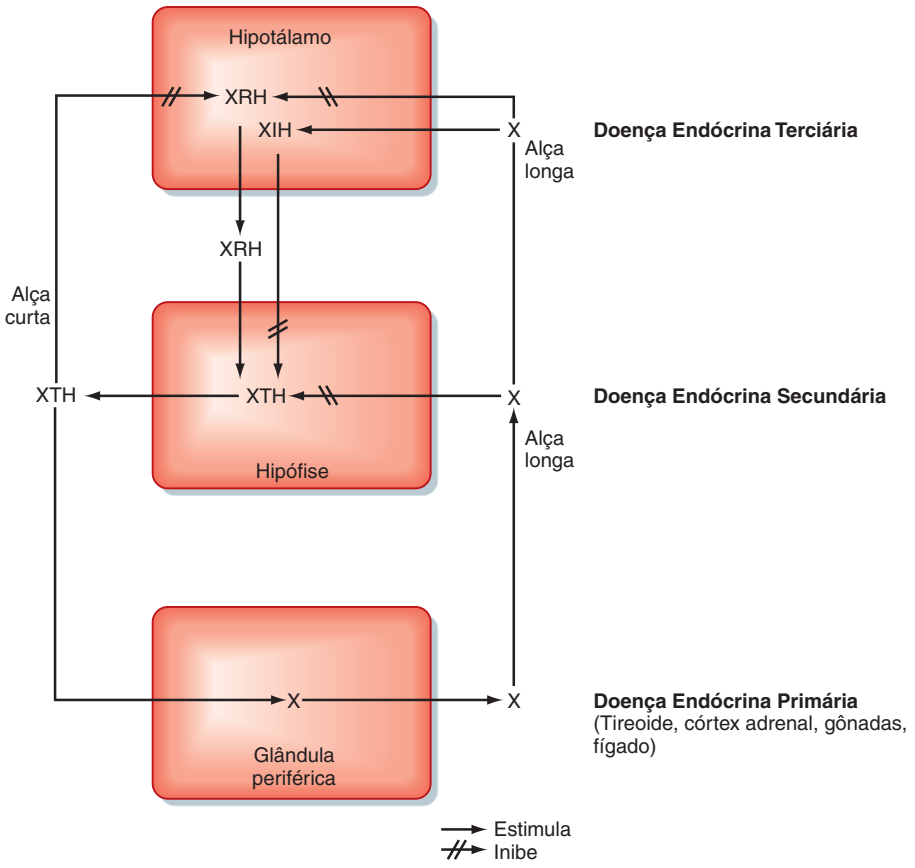
mente por um **hormônio inibidor da liberação** (XIH). Os hormônios tróficos da pituitária agem então sobre glândulas-alvo endócrinas periféricas específicas e estimulam essas glândulas a liberar hormônios periféricos (X). O hormônio periférico X tem duas funções gerais: regula vários aspectos da fisiologia humana e exerce uma retroalimentação negativa sobre a glândula pituitária e o hipotálamo, inibindo a produção e a secreção de hormônios tróficos e de hormônios de liberação, respectivamente (Fig. 40-6).

A regulação que ocorre no nível hipotalâmico é neurohormonal. Há grupos de corpos celulares de neurônios (denominadas **núcleos**) em várias regiões do hipotálamo, e tais grupos são chamados coletivamente de **região hipofisiotrófica** (*i. e.*, "estimuladora da hipófise" [= pituitária]) do hipotálamo. Os neurônios desses núcleos se distinguem dos neurônios magnocelulares dos NSO e NPV que se projetam para a *pars nervosa* já que são formados por corpos celulares pequenos, ou **parvicelulares,** que projetam axônios para a eminência média. Os neurônios parvicelulares secretam **hormônios liberadores** de suas terminações axônicas localizadas na eminência média (Fig. 40-7). Os hormônios liberadores penetram em um plexo primário de capilares fenestrados e são em seguida conduzidos pelos **vasos porta hipotalâmico-hipofisários** (um vaso "porta" é definido como um vaso que começa e termina nos capilares sem passar pelo coração) até um segundo plexo capilar localizado na *pars distalis*. No plexo capilar secundário, os hormônios liberadores difundem-se para fora dos vasos e ligam-se a seus receptores específicos situados em tipos celulares específicos dentro da *pars distalis*. A conexão neurovascular (*i. e.*, a haste pituitária) posicionada entre o hipotálamo e a pituitária é um tanto frágil e pode ser rompida por traumatismo físico, cirurgia ou doença hipotalâmica. A lesão da haste e o subsequente isolamento funcional da pituitária anterior provocam um declínio de todos os hormônios tróficos da pituitária anterior, exceto da prolactina (ver adiante).

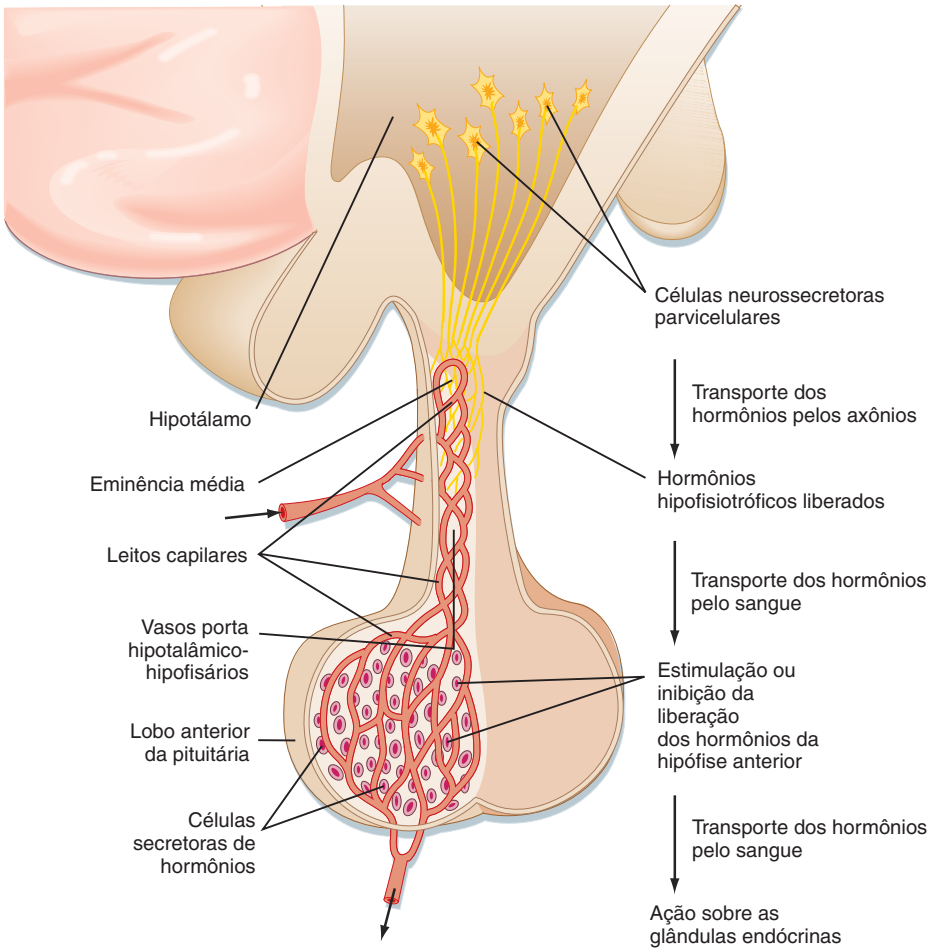
As células da adeno-hipófise compõem o nível intermediário de um eixo endócrino. A adeno-hipófise secreta hormônios proteicos que são denominados **hormônios tróficos — ACTH, TSH, FSH, LH, GH** e **PRL** (Tabela 40-1). Com algumas exceções, os hormônios tróficos ligam-se a seus receptores cognatos localizados nas glândulas endócrinas periféricas. Por causa dessa configuração, os hormônios tróficos da pituitária geralmente não regulam de modo direto as respostas fisiológicas (Capítulo 37).

Os eixos endócrinos têm as seguintes características importantes:

1. Normalmente a atividade de um eixo específico é mantida em um **ponto de equilíbrio,** que varia de um indivíduo para outro, em geral dentro de um intervalo de variação normal. Esse ponto de equilíbrio é determinado basicamente pela integração entre a estimulação hipotalâmica e a retroalimentação hormonal negativa periférica. Vale destacar que a retroalimentação negativa não é exercida principalmente pelas respostas fisiológicas reguladas por um eixo endócrino específico, mas pelo hormônio periférico que age sobre a pituitária e sobre o hipotálamo (Fig. 40-6). Assim, quando o nível de um hormônio perifé-



● **Figura 40-6.** Alças de retroalimentação negativa que regulam a secreção hormonal em um típico eixo hipotálamo-hipófise-glândula periférica. X, hormônio da glândula periférica; HIX, hormônio hipotalâmico inibidor; XRH, hormônio hipotalâmico liberador; XTH, hormônio pituitário trófico.



● **Figura 40-7.** Ligação neurovascular entre o hipotálamo e o lobo anterior (*pars distalis*) da pituitária. Os neurônios neurossecretores "hipofisiotróficos" parvicelulares situados no interior de vários núcleos hipotalâmicos projetam axônios para a eminência média, onde secretam hormônios liberadores (RHs). Os RHs descem pelos vasos porta hipotalâmico-hipofisários da haste pituitária até a pituitária anterior. Os RHs (e os hormônios inibidores da liberação — ver texto) regulam a secreção dos hormônios tróficos oriundos dos cinco tipos celulares da pituitária anterior. (De Larsen PR et al [eds]: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2003.)

rico cai, a secreção dos hormônios liberadores hipotalâmicos e dos hormônios tróficos pituitários aumenta. Quando o nível do hormônio periférico se eleva, o hipotálamo e a pituitária diminuem a secreção por causa da retroalimentação negativa. Embora certos parâmetros fisiológicos não endócrinos (p. ex., hipoglicemia aguda) sejam capazes de regular alguns eixos endócrinos, os eixos funcionam de modo semiautomático com relação às alterações fisiológicas que produzem. Isso significa que um hormônio periférico (p. ex., o hormônio tireoidiano) é capaz de regular vários sistemas de órgãos sem que esses sistemas de órgãos exerçam uma regulação por retroalimentação negativa sobre esse hormônio. Sob o ponto de vista clínico, essa autonomia parcial implica que vários aspectos da fisiologia de um paciente estão à mercê de quaisquer distúrbios que porventura ocorram em um determinado eixo.

2. Em muitos casos, os hormônios hipofisiotróficos hipotalâmicos são secretados em **pulsos** e estão atrelados a ritmos diários e sazonais por intermédio de estímulos do SNC. Além disso, os núcleos hipotalâmicos recebem uma variedade de estímulos neuronais oriundos de níveis mais altos e mais baixos do cérebro. Esses estímulos podem ser de curta duração (p. ex., vários tipos de estresse/infecções) ou de longa duração (p. ex., início da função reprodutora na puberdade). Assim, a inclusão do hipotálamo em um eixo endócrino permite a integração de uma quantidade considerável de informação para a determinação ou alteração do ponto de equilíbrio desse eixo (ou ambas). Clinicamente, isso significa que uma ampla gama de estados neurogênicos complexos é capaz de alterar a função pituitária. O **nanismo psicossocial** é um exemplo impressionante disso. Crianças que sofrem abusos ou são submetidas a intenso estresse emocional apresentam taxas de crescimento mais baixas como consequência da diminuição da secreção do hormônio do crescimento pela glândula pituitária.
3. Níveis anormalmente altos ou baixos de um hormônio periférico (p. ex., hormônio tireoidiano) podem resultar de um defeito no nível da glândula endócrina periférica (p. ex., tireoide), da glândula pituitária ou

do hipotálamo. Dependendo do nível afetado, tais defeitos são chamados respectivamente de **distúrbios endócrinos primário, secundário** e **terciário** (Fig. 40-6). A compreensão total do funcionamento das alças de retroalimentação existentes dentro de um eixo permite ao médico determinar onde está o defeito. As deficiências endócrinas primárias tendem a ser as mais graves porque com frequência são acompanhadas da ausência do hormônio periférico.

Função Endócrina da Adeno-Hipófise

A adeno-hipófise é constituída dos seguintes tipos de células endócrinas: **corticotrofos, tireotrofos, gonadotrofos, somatotrofos** e **lactotrofos** (Tabela 40-1).

Corticotrofos

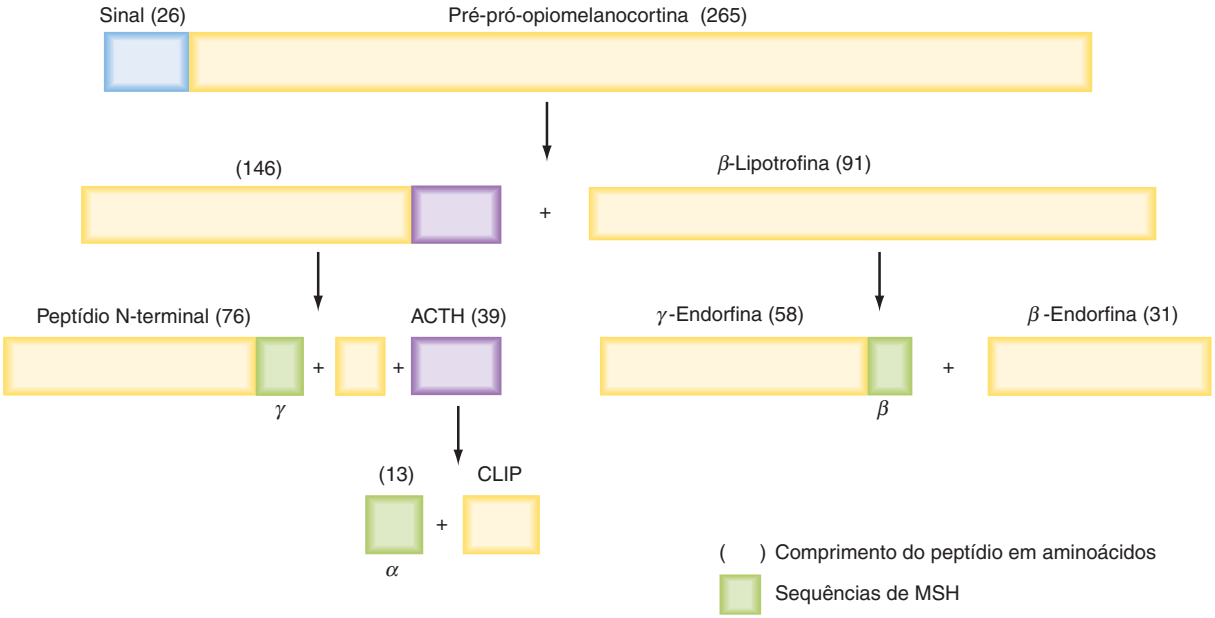
Os corticotrofos estimulam (*i. e.*, "são tróficos para") o córtex adrenal como parte do **eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA).** Eles produzem o **hormônio adrenocorticotrófico** (**ACTH;** também conhecido como **corticotrofina**), que estimula as zonas do córtex adrenal (Capítulo 42). O ACTH é um peptídio com 39 aminoácidos sintetizado como parte de um pró-hormônio maior, a **proopiomelanocortina (POMC).** Por essa razão, os corticotrofos também são conhecidos como **células POMC.** A POMC alberga a sequência peptídica que originará o ACTH, as formas do hormônio estimulante dos melanócitos (MSH), as endorfinas (opioides endógenos) e as encefalinas (Fig. 40-8). O corticotrofo humano expressa apenas a pró-hormônio convertase, que produz o ACTH, o único hormônio ativo secretado por essas células. Os outros fragmentos que se originam da POMC por clivagem são o fragmento N-terminal e o hormônio β-lipotrófico (β-LPH). Nenhum desses fragmentos tem papel fisiológico nos humanos.

O ACTH circula na forma de hormônio não ligado e tem uma meia-vida curta de cerca de 10 minutos. Ele se liga ao **receptor 2 da melanocortina (MC2R)** localizado nas células do córtex adrenal (Fig. 40-9). O ACTH aumenta de modo abrupto a produção de cortisol e andrógenos adrenais, aumenta a expressão dos genes das enzimas esteroidogênicas, e a longo prazo, promove o crescimento e a sobrevida das camadas do córtex adrenal (Capítulo 42).

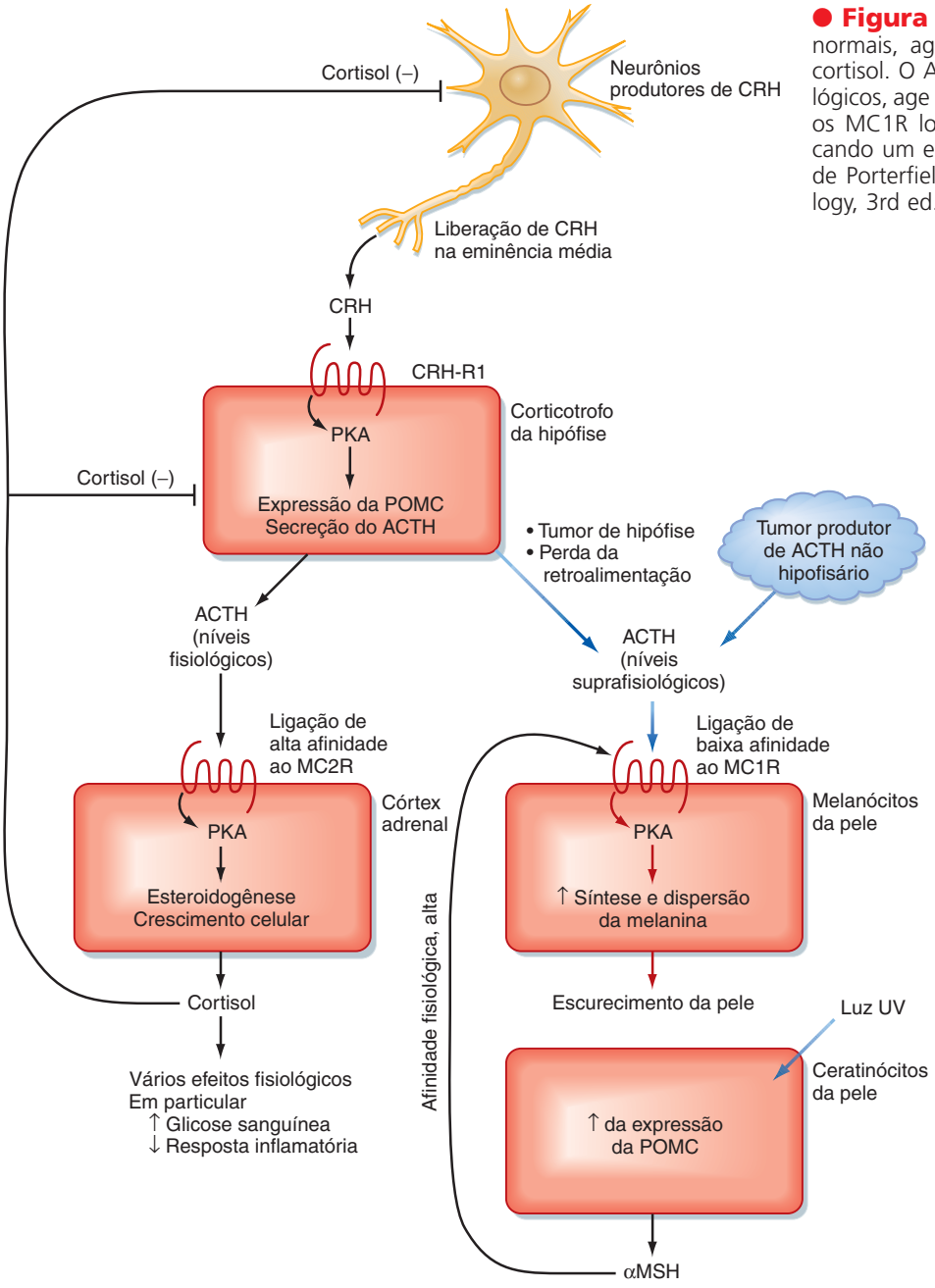
O ACTH está sob o controle do hipotálamo de onde recebe impulsos estimuladores. Um subgrupo de neurônios hipotalâmicos parvicelulares expressa o peptídio denominado **hormônio liberador da procorticotrofina (pro-CRH)** (Tabela 40-1). O pro-CRH é processado a um peptídio amidado que contém 41 aminoácidos, o **CRH.** O CRH estimula de modo imediato a secreção de ACTH e aumenta a transcrição do gene da POMC. Os neurônios parvicelulares que expressam o CRH também coexpressam o ADH, e este último potencializa a ação do CRH sobre os corticotrofos.

NO NÍVEL CELULAR

Em níveis suprafisiológicos, o **ACTH** provoca o escurecimento da pele clara (p. ex., doença de Cushing). Normalmente, os ceratinócitos expressam o gene da POMC, mas processam seu produto, a POMC, até formar **α-MSH**, e não ACTH. Os ceratinócitos secretam o α-MSH em resposta à luz ultravioleta, e o α-MSH age como um fator parácrino sobre os melanócitos vizinhos escurecendo a pele. O α-MSH liga-se ao **MC1R** localizado nos melanócitos. Contudo, em níveis elevados, o ACTH também pode reagir de modo cruzado com o receptor MC1R dos melanócitos da pele (Fig. 40-9). Por isso, o **escurecimento da pele** é um indicador da presença de quantidades excessivas de ACTH no corpo.



● **Figura 40-8.** O transcrito original do gene da proopiomelanocortina contém estruturas de vários componentes bioativos. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; CLIP, peptídio intermediário semelhante à corticotrofina; MSH, hormônio estimulador de melanócitos. Note que o ACTH é o único peptídio bioativo liberado pelos corticotrofos humanos.



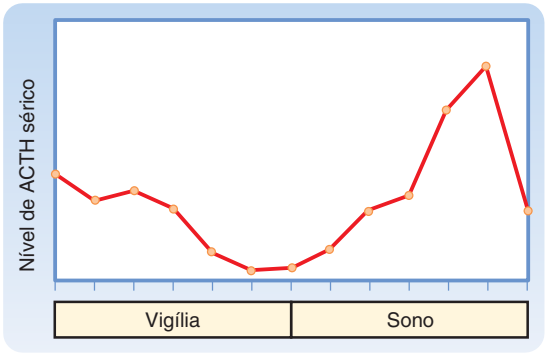
● **Figura 40-9.** O ACTH, quando em níveis normais, age sobre os MC2R aumentando o cortisol. O ACTH, quando em níveis suprafisiológicos, age sobre os MC2R, mas também sobre os MC1R localizados nos melanócitos, provocando um escurecimento da pele. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

A secreção do ACTH tem um padrão diário pronunciado, com um pico no início da manhã e um vale no final da tarde (Fig. 40-10). Além disso, a secreção do CRH — e, por conseguinte, a secreção do ACTH — ocorre em pulsos.

O eixo HPA possui vários reguladores, e muitos deles são mediados pelo SNC (Fig. 40-11). Muitos tipos de estresse, tanto neurogênicos (p. ex., medo) quanto sistêmicos (p. ex., infecção), estimulam a secreção do ACTH. Os efeitos do estresse são mediados pelo CRH, ADH e pelo SNC. A resposta a muitas formas de estresse intenso pode persistir, apesar da retroalimentação negativa desencadeada pelos altos níveis de cortisol. Isso significa que o hipotálamo tem a capacidade de redefinir o "ponto de equilíbrio" do eixo HPA em resposta ao estresse. A depressão crônica, grave, é capaz de redefinir o eixo HPA como resultado da hipersecreção de CRH e é um fator que contribui para o desenvolvimento do **hipercortisolismo terciário.** O cortisol exerce uma retroalimentação negativa sobre a pituitária, onde inibe a expressão do gene da POMC e a secreção de ACTH, e também sobre o hipotálamo, onde diminui a expressão do gene do pró-CRH e a liberação de CRH. Como o cortisol tem efeitos intensos no sistema imune (Capítulo 42), o eixo HPA e o sistema imune estão intimamente associados. Além disso, as citocinas, especialmente a interleucina-1 (IL-1), a IL-2 e a IL-6, estimulam o eixo HPA.

Tireotrofos

Os tireotrofos regulam a função tireoidiana por meio da secreção do **hormônio estimulador da tireoide** (**TSH;** também denominado **tireotrofina**) como parte do **eixo**

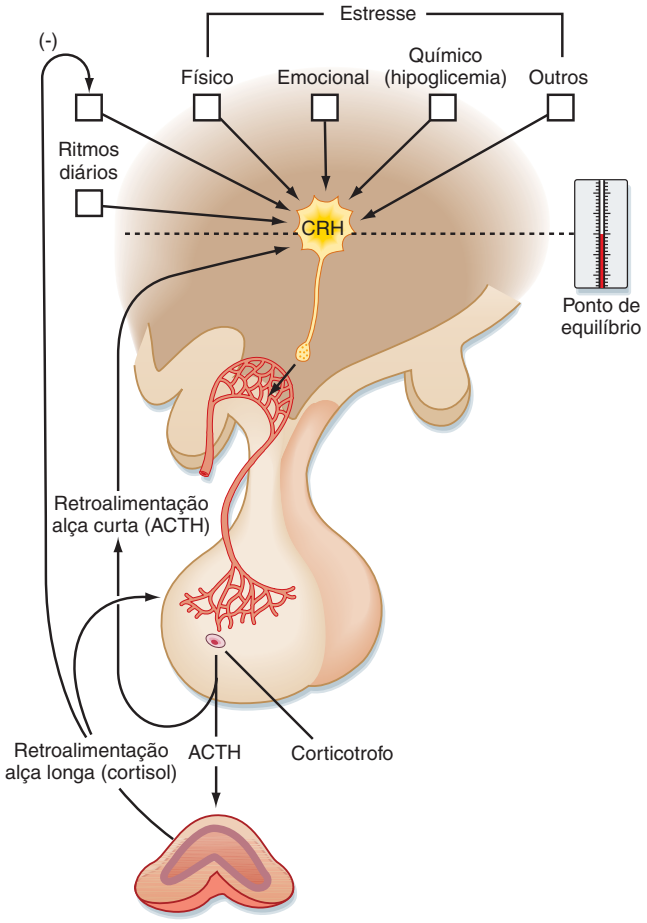


● **Figura 40-10.** Padrão diário do ACTH sérico. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

hipotalâmico-pituitário-tireoidiano. O TSH é um dos três **hormônios glicoproteicos da pituitária** (Tabela 40-1). Os outros dois são o **hormônio estimulante de folículo (FSH)** e o **hormônio luteinizante (LH)** (ver adiante). O TSH é um heterodímero composto de uma subunidade α, denominada **subunidade glicoproteica α (α-GSU),** e de uma subunidade β **(β-TSH)** (Fig. 40-12). A α-GSU é comum aos hormônios TSH, FSH e LH, enquanto a subunidade β é específica para cada hormônio (*i. e.*, as subunidades β-TSH, β-FSH e β-LH são diferentes entre si). A glicosilação das subunidades aumenta sua estabilidade na circulação, intensifica a afinidade e a especificidade dos hormônios pelos seus receptores. A meia-vida dos hormônios TSH, FSH e LH (e de um hormônio glicoproteico placentário semelhante ao LH, a **gonadotrofina coriônica humana [hCG]**) é relativamente longa, variando de alguns minutos a várias horas.

O TSH liga-se ao receptor do TSH localizado nas células epiteliais da tireoide (Capítulo 41). Conforme discutido no Capítulo 41, a produção dos hormônios tireoidianos é um processo complexo e composto de muitas etapas. O TSH estimula praticamente todos os aspectos da função tireoidiana. Também tem um forte efeito trófico e estimula a hipertrofia, a hiperplasia e a sobrevida das células epiteliais da tireoide. Nas regiões geográficas onde a disponibilidade de iodeto é limitada (o iodeto é necessário para a síntese do hormônio tireoidiano), os níveis de TSH estão elevados por conta da reduzida retroalimentação negativa. Níveis altos de TSH são capazes de produzir um crescimento notável da glândula tireoide, denominada **bócio.**

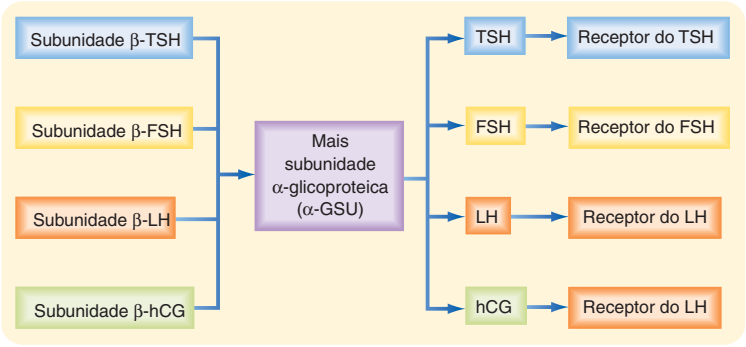
Os tireotrofos da pituitária são estimulados pelo **hormônio liberador de tireotrofina (TRH)** (Tabela 40-1). O TRH, produzido por um subgrupo de neurônios hipotalâmicos parvicelulares, é um tripeptídio com uma glutamina ciclizada na região N-terminal (pyro-Glu) e uma região C-terminal amidada. É sintetizado como um pró-hormônio maior que contém seis cópias do TRH em sua sequência e se liga ao receptor do TRH localizado nos tireotrofos (Fig. 40-13). Os neurônios produtores de TRH são regulados por numerosos estímulos mediados pelo SNC, e o TRH é liberado segundo um ritmo diário (níveis mais altos durante a noite, e níveis mais baixos por volta da hora do jantar). O TRH é regulado por vários tipos de estresse, que incluem o estresse físico, a inanição e as infecções, mas, diferentemente do que ocorre com o CRH, o estresse inibe a secreção de TRH. A forma ativa do hormônio tireoidiano, a triiodotironina (T_3), retroalimenta negativamente os tireotrofos da pituitária e os neurônios produtores de TRH. A T_3 inibe tanto a expressão do β-TSH quanto a sensibilidade dos tireotrofos ao TRH. Ela também inibe a produção e a secreção de TRH.



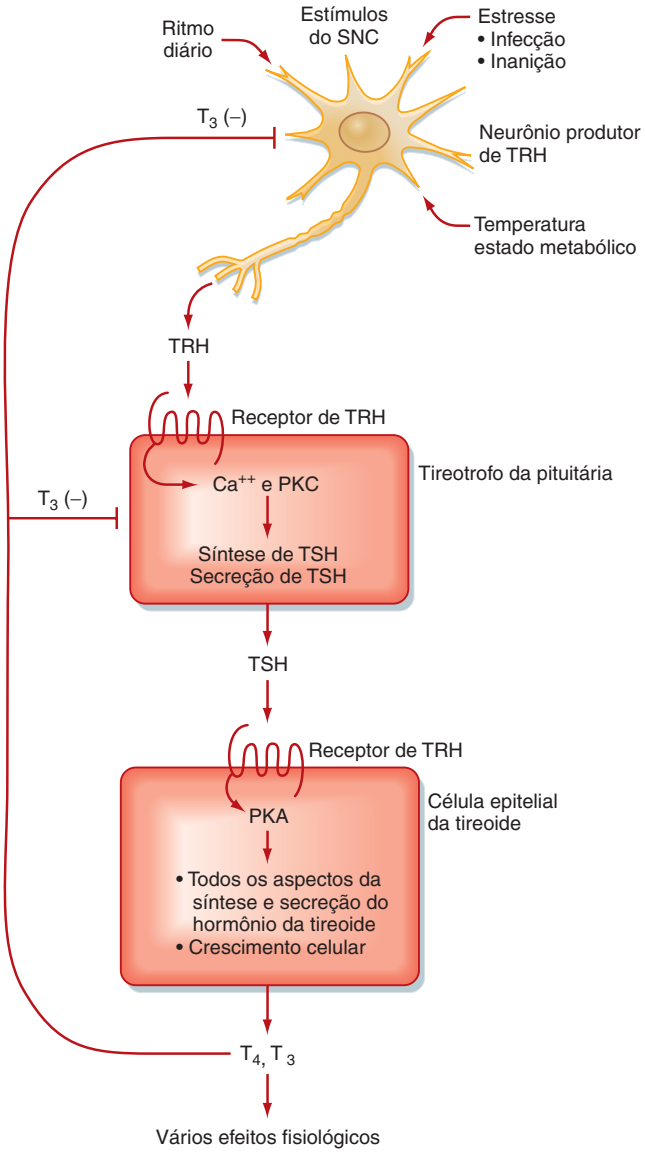
● **Figura 40-11.** Eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal que ilustra os fatores que regulam a secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH). ACTH, hormônio adrenocorticotrófico. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

NA CLÍNICA

Durante o desenvolvimento embrionário, os neurônios produtores de GnRH migram do placódio nasal para o hipotálamo mediobasal. Os pacientes com **síndrome de Kallmann** têm **hipogonadismo hipogonadotrófico terciário** frequentemente associado a uma perda do olfato (anosmia). Essa condição resulta de uma mutação que afeta o **gene KAL,** que é responsável pelo fracasso dos precursores dos neurônios produtores do GnRH em migrar de modo adequado para o hipotálamo e estabelecer uma conexão neurovascular com a *pars distalis*.



● **Figura 40-12.** Hormônios glicoproteicos da pituitária. O hCG é produzido pela placenta (Capítulo 43) e liga-se ao receptor do LH. FSH, hormônio estimulador de folículos; hCG, gonadotrofina coriônica humana; LH, hormônio luteinizante; TSH, hormônio estimulador da tireoide.



● **Figura 40-13.** Eixo hipotalâmico-pituitário-tireoidiano. PKA, proteinocinase A; PKC, proteinocinase C; T_3, triiodotironina (forma ativa do hormônio da tireoide); T_4, tetraiodotironina; TRH, hormônio liberador de tireotrofina; TSH, hormônio estimulador da tireoide. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

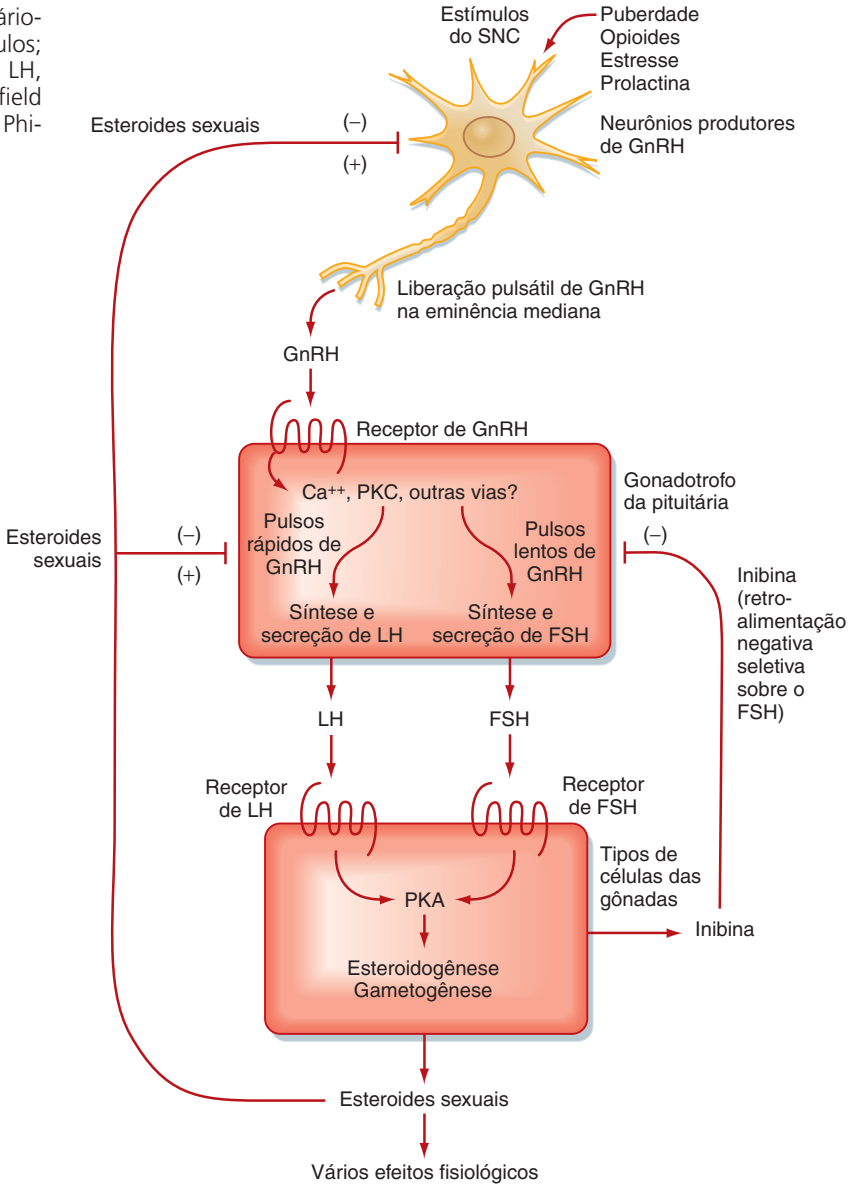
Gonadotrofos

Os gonadotrofos secretam FSH e LH (também chamados de gonadotrofinas) e regulam a função das gônadas em ambos os sexos. Como tal, os gonadotrofos desempenham um papel integrador nos **eixos hipotalâmico-pituitário-testicular** e **hipotalâmico-pituitário-ovariano** (Fig. 40-14).

O FSH e o LH são acondicionados em grânulos secretores distintos e não são cossecretados em quantidades equimolares (ao contrário do que ocorre com o ADH e a neurofisina, por exemplo). Isso permite que o FSH e o LH sejam secretados de maneira independente pelos gonadotrofos. As ações do FSH e do LH sobre a função gonadal são complexas, principalmente nas mulheres, e serão discutidas com detalhes no Capítulo 43. De um modo geral, as gonadotrofinas promovem a secreção de testosterona nos homens e a secreção de estrógeno e progesterona nas mulheres. O FSH também aumenta a secreção de um hormônio proteico relacionado ao fator de crescimento transformador β (TGF-β) denominado **inibina** em ambos os sexos.

Tanto a secreção do FSH quanto a do LH são reguladas por um hormônio liberador hipotalâmico, o **hormônio liberador de gonadotrofinas** (**GnRH;** também conhecido como **LHRH**). O GnRH é um peptídio com 10 aminoácidos produzido por um subgrupo de neurônios hipotalâmicos parvicelulares produtores de GnRH (Fig. 40-14). É produzido como um pró-hormônio maior e, como parte de seu processamento a decapeptídio, é modificado passando a ter uma glutamina ciclizada (pyro-Glu) na região N-terminal e uma região C-terminal amidada.

O GnRH é liberado em pulsos (Fig. 40-15), e tanto a secreção pulsátil quanto a frequência dos pulsos têm efeitos importantes sobre os gonadotrofos. A infusão contínua de GnRH promove diminuição (*down-regulation*) dos receptores do GnRH, o que provoca uma diminuição da secreção do FSH e do LH. Em contrapartida, a secreção pulsátil não dessensibiliza os gonadotrofos ao GnRH e a secreção do FSH e do LH permanece normal. Quando a frequência é de um pulso por hora, o GnRH aumenta preferencialmente a secreção de LH (Fig. 40-16). Quando a frequência é mais baixa, de um pulso a cada 3 horas, o GnRH aumenta preferencialmente a secreção de FSH. As gonadotrofinas aumentam a síntese dos esteroides sexuais (Fig. 40-14). Nos homens, a testosterona e o estrógeno exercem uma retroalimentação negativa sobre a pituitária e o hipotálamo. A progesterona exógena também inibe a função gonadotrófica nos homens e, por isso, está sendo considerada como um possível ingrediente de uma pílula contraceptiva

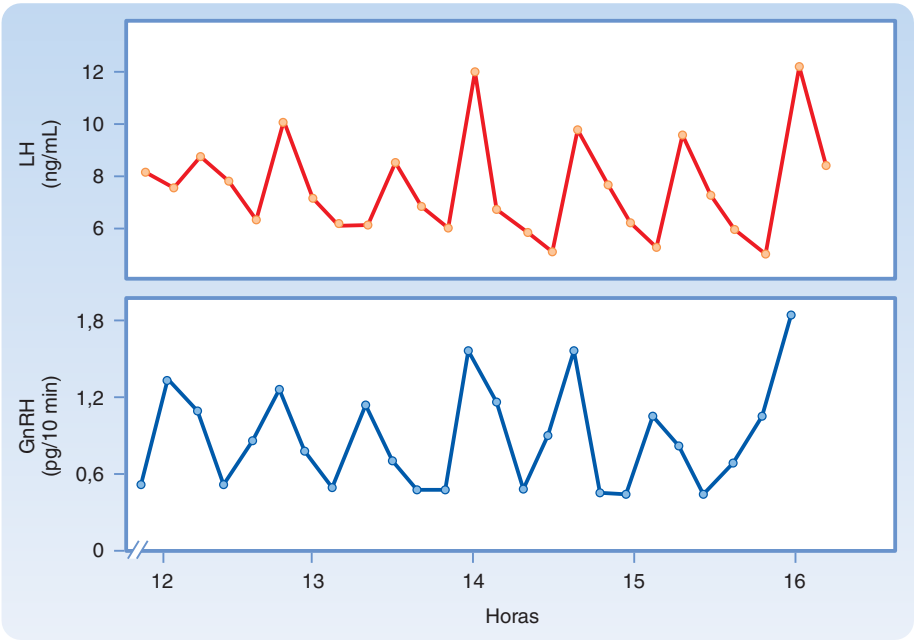


● Figura 40-14. Eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal. FSH, hormônio estimulante de folículos; GnRH, hormônio liberador de gonadotrofina; LH, hormônio luteinizante. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

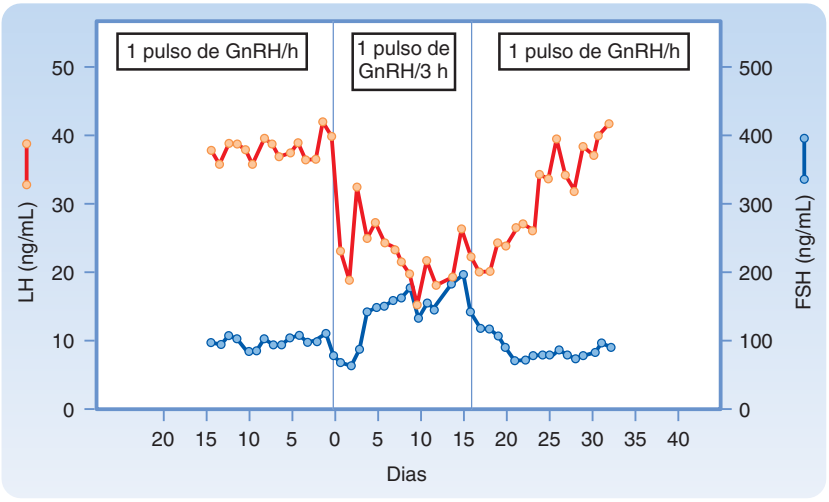
masculina. Além disso, a inibina exerce uma retroalimentação negativa seletiva sobre a secreção de FSH em homens e mulheres. Nas mulheres, a progesterona e a testosterona exercem uma retroalimentação negativa sobre a função gonadotrófica hipotalâmica e pituitária. Em doses baixas, o estrógeno também exerce uma retroalimentação negativa sobre a secreção do FSH e do LH. Contudo, níveis altos de estrógeno mantidos por 3 dias produzem um pico na secreção de LH e, em menor grau, na secreção de FSH. Essa retroalimentação positiva é observada no hipotálamo e na pituitária. No hipotálamo, a amplitude e a frequência dos pulsos de GnRH aumentam. Na pituitária, níveis altos de estrógeno elevam muito a sensibilidade dos gonadotrofos ao GnRH tanto pelo aumento dos níveis de receptores do GnRH como pelo aumento dos componentes da via de sinalização pós-receptor (Capítulo 43).

Somatotrofos

Os somatótrofos produzem o **hormônio do crescimento** (**GH,** também denominado **somatotrofina**) e constituem uma parte do eixo hipotalâmico-pituitário-hepático (Fig. 40-17). O fígado é um alvo importante do GH, pois esse hormônio estimula a produção hepática do **fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I).** O GH é uma proteína com 191 aminoácidos similar à **prolactina (PRL)** e ao **lactogênio placentário humano (hPL);** como consequência, ocorre uma certa sobreposição na atividade desses hormônios. Há várias formas de GH no soro, e elas constituem uma "família de hormônios". A forma com 191 aminoácidos (22 kDa) representa aproximadamente 75% do GH circulante. O receptor do GH pertence à família de receptores de citocinas/GH/PRL/eritropoetina e, como tal, está ligado à via de sinalização JAK/STAT (Capítulo 3). O GH humano também é capaz de agir como um agonista em relação ao receptor da PRL. Cerca de 50% da forma sérica com 22 kDa está ligada à porção N-terminal (o domínio extracelular) do receptor de GH e é denominada **proteína de ligação do GH (GHBP).** Os **anões de Laron,** que não possuem receptores normais para o GH, mas que têm secreção normal de GH, não apresentam níveis detectáveis de



● **Figura 40-15.** Flutuação dos níveis plasmáticos de LH de uma veia periférica e dos níveis plasmáticos de GnRH da veia porta de uma ovelha ovariectomizada não anestesiada. Cada pulso de LH corresponde a um pulso de GnRH. Esse fato corrobora a ideia de que a pulsatilidade da liberação do LH é dependente da estimulação pulsátil da pituitária pelo GnRH. (De Levine J et al: Endocrinology 111:1449, 1982.)



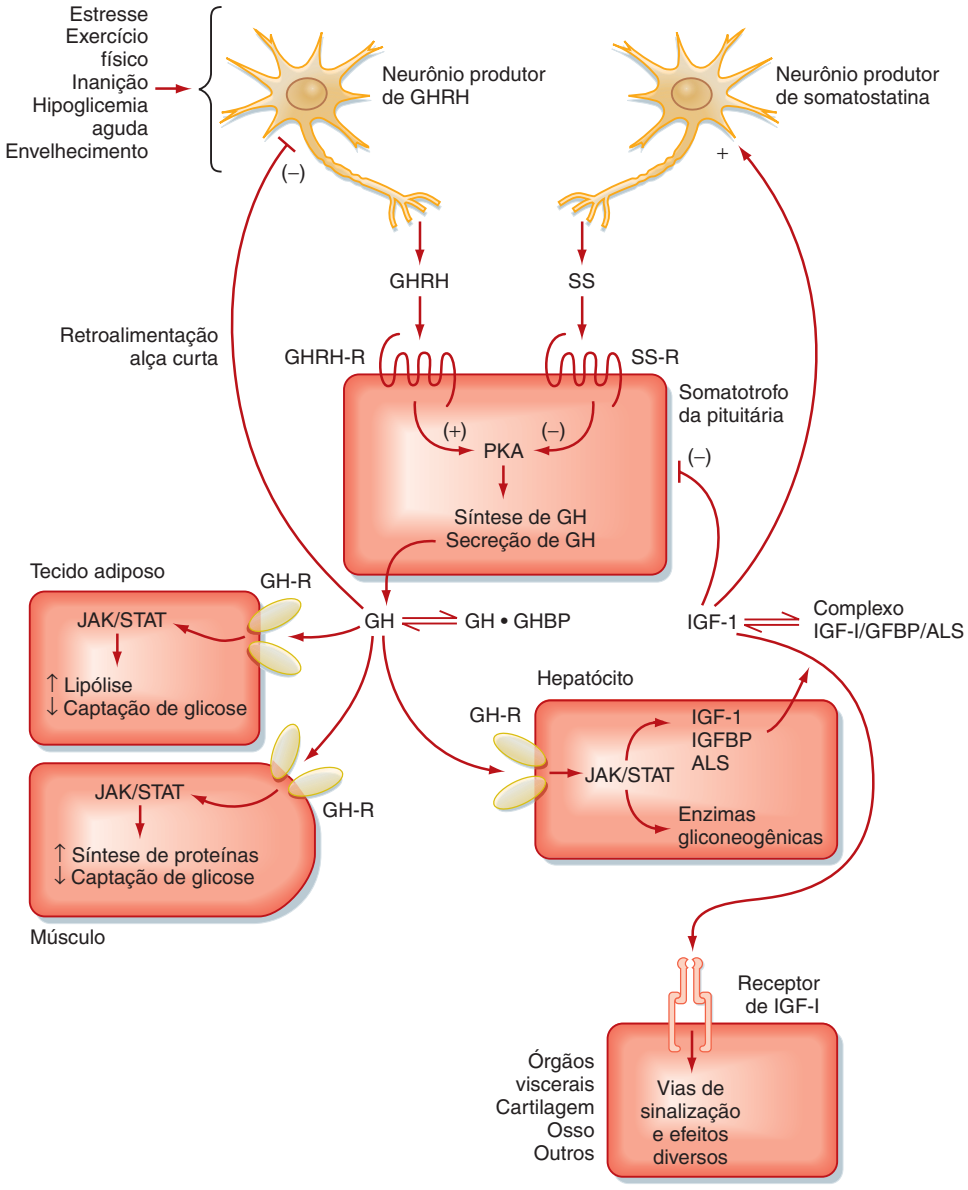
● **Figura 40-16.** Regulação codificada por frequências da secreção de FSH e LH pelos gonadotrofos. Uma frequência elevada de GnRH (1 pulso/h) estimula preferencialmente a secreção de LH, enquanto uma frequência mais baixa de GnRH promove a secreção de FSH. (De Larsen PR et al [eds]: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2003.)

GHBP no soro. O GHBP reduz a depuração renal e, dessa forma, aumenta a meia-vida biológica do GH, que é de cerca de 20 minutos. O fígado e os rins são os principais locais de degradação do GH.

O hipotálamo exerce um controle duplo sobre a secreção de GH (Fig. 40-17). Ele estimula predominantemente a secreção de GH por meio de um peptídio, o **hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH).** Esse hormônio pertence à família polipeptídio intestinal vasoativo (VIP)/secretina/glucagon e consiste em um peptídio com 44 aminoácidos e uma região C-terminal amidada que se origina do processamento de um pró-hormônio maior. O GHRH intensifica a secreção de GH e a expressão do gene do GH. O hipotálamo inibe a síntese e a liberação pituitárias de GH por meio do peptídio **somatostatina.** Na pituitária anterior, a somatostatina inibe a liberação de GH e TSH. A secreção de GH também é regulada pela **grelina,** que é produzida principalmente pelo estômago, mas também é expressa no hipotálamo. A grelina aumenta o apetite e pode agir como um sinal que coordena a aquisição de nutrientes com o crescimento.

A retroalimentação negativa primária sobre os somatotrofos é exercida pelo IGF-I (Fig. 40-17). O GH estimula a produção de IGF-I pelo fígado, e o IGF-I, por sua vez, inibe a síntese e a secreção de GH pela pituitária e pelo hipotálamo por meio de uma alça de retroalimentação "longa" clássica. Além disso, o próprio GH exerce uma retroalimentação negativa sobre a liberação de GHRH por meio de uma alça de retroalimentação "curta". O GH também aumenta a liberação de somatostatina.

A secreção de GH, como a do ACTH, exibe ritmos diários pronunciados, com um pico de secreção no início da manhã um pouco antes do despertar. Essa secreção é estimulada durante o sono profundo, de ondas lentas (estágios III e IV), e atinge o valor mais baixo durante o dia. Esse ritmo está atrelado a padrões de sono-vigília, e não a padrões de claro-escuro, por essa razão

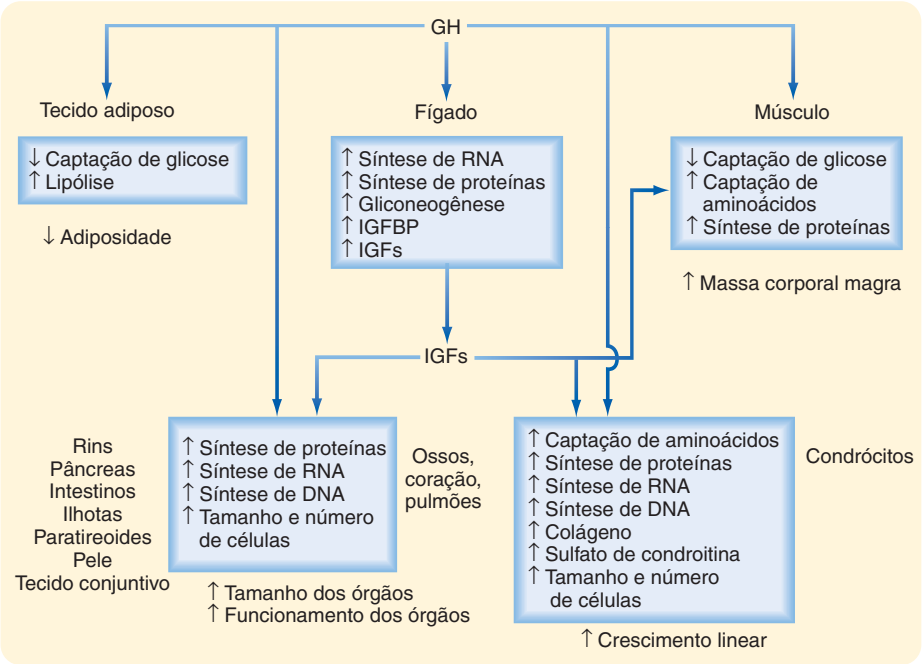


● **Figura 40-17.** Eixo hipotalâmico-pituitário-hepático. ALS, subunidade ácido-lábil; GHBP, proteína de ligação do hormônio do crescimento; GHRH, hormônio liberador do hormônio do crescimento; IGFBP, proteína de ligação dos fatores de crescimento semelhantes à insulina; IGF-I, fator de crescimento semelhante à insulina, do tipo I; SS, somatostatina. (De Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

ocorre um deslocamento de fase nas pessoas que trabalham em turnos noturnos. Como é característico dos hormônios da pituitária anterior, a secreção de GH é pulsátil. Os níveis séricos desse hormônio variam amplamente (de 0 a 30 ng/mL, mas a maioria dos valores permanece geralmente entre 0 e 3). Por causa dessa grande variação, os valores séricos do GH têm pouca importância clínica, a menos que se conheça a hora em que a amostra foi colhida. Com frequência, em vez de quantificar o GH, o clínico avalia o IGF-I sérico porque sua secreção é regulada pelo GH e o IGF-I tem uma meia-vida circulante relativamente longa que minimiza as alterações pulsáteis e diárias da secreção.

A secreção de GH também é regulada por vários estados fisiológicos diferentes. O GH é classificado como um dos **hormônios do "estresse"** e aumenta tanto no estresse neurogênico como no físico. Ele promove a lipólise, aumenta a síntese de proteínas e antagoniza a capacidade da insulina de reduzir os níveis de glicose do sangue. Não é surpreendente, portanto, o fato de que a hipoglicemia aguda seja um estímulo para a secreção de GH e que o GH seja classificado como **hormônio hiperglicemiante.** A elevação da concentração sérica de alguns aminoácidos também estimula a secreção de GH. Em contrapartida, o aumento da glicose sanguínea ou dos ácidos graxos livres inibe a secreção de GH. A obesidade também inibe a secreção de GH, em parte por causa da resistência à insulina (hiperglicemia relativa) e do nível elevado de ácidos graxos livres circulantes. De modo inverso, o exercício físico e a inanição estimulam a secreção de GH. Entre os outros hormônios que regulam a secreção de GH estão o estrógeno, os andrógenos e o hormônio tireoidiano, que intensificam a secreção de GH e IGF-I, bem como a maturação dos ossos.

Ações Diretas *versus* Ações Indiretas do Hormônio do Crescimento. O GH age diretamente sobre o fígado, os músculos e o tecido adiposo para regular o metabolismo energético (Fig. 40-18). Ele desvia o metabolismo para que os lipídios sejam utilizados como fonte de energia e os carboidratos e as proteínas sejam preservados. O GH é um **hormônio anabolizante** que age sobre as pro-



● **Figura 40-18.** Ações biológicas do GH. Os efeitos sobre o crescimento linear, o tamanho dos órgãos e a massa corporal magra são pelo menos parcialmente mediados pelos fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) (somatomedinas) produzidos no fígado e nos tecidos-alvo do GH também. IGFBP, proteína de ligação dos fatores de crescimento semelhantes à insulina.

teínas. Ele aumenta a captação celular de aminoácidos e sua incorporação em proteínas, além de inibir a proteólise. Como consequência, provoca retenção de nitrogênio (balanço positivo de nitrogênio) e diminui a produção de ureia. Foi proposto que a perda muscular que acompanha o envelhecimento é causada, pelo menos em parte, pela diminuição da secreção de GH que ocorre nessa fase da vida.

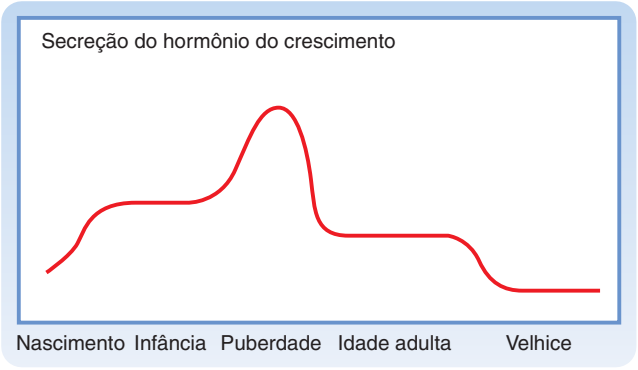
O GH é um hormônio **lipolítico.** Ele ativa a lipase sensível aos hormônios e, dessa forma, mobiliza as gorduras neutras do tecido adiposo. Como consequência, os níveis séricos de ácidos graxos sobem após a administração de GH, mais gordura é utilizada na produção de energia e aumenta a captação e a oxidação de ácidos graxos na musculatura esquelética e no fígado. O GH pode ser cetogênico como resultado do aumento da oxidação dos ácidos graxos (o efeito cetogênico do GH não ocorre quando os níveis de insulina estão normais). Se a insulina for administrada juntamente com o GH, os efeitos lipolíticos do GH serão abolidos.

O GH altera o metabolismo dos carboidratos. Muitas de suas ações podem ser secundárias ao aumento da mobilização e da oxidação da gordura. (Lembre-se de que o aumento dos ácidos graxos livres séricos inibe a captação de glicose pela musculatura esquelética e pelo tecido adiposo). Após a administração de GH, a glicose sanguínea eleva-se. Os efeitos hiperglicemiantes do GH são leves e mais lentos que os do glucagon e da epinefrina. O aumento da glicose sanguínea resulta em parte da diminuição da captação e da utilização da glicose pela musculatura esquelética e pelo tecido adiposo. A produção de glicose no fígado aumenta, mas é provável que isso não seja resultado da glicogenólise. De fato, os níveis de glicogênio podem subir após a administração de GH. Contudo, o aumento da oxidação dos ácidos graxos e, consequentemente, a elevação da acetil coenzima A (acetil CoA) hepática estimulam a gliconeogênese, que é seguida do aumento da produção de glicose de substratos como o lactato e o glicerol.

O GH antagoniza a ação da insulina, no nível pós-receptor, na musculatura esquelética e no tecido adiposo (mas não no fígado). A **hipofisectomia** (remoção da glândula pituitária) é capaz de melhorar o controle do diabetes porque o GH, como o cortisol, diminui a sensibilidade à insulina. Por produzir **insensibilidade à insulina,** o GH é considerado um **hormônio diabetogênico.** Quando secretado em excesso, o GH pode causar diabetes melito, e os níveis de insulina necessários para manter o metabolismo normal aumentam. A secreção excessiva de insulina resultante do excesso de GH pode causar dano às células beta do pâncreas. Na ausência de GH, a secreção de insulina diminui. Por isso, são necessários níveis normais de GH para que a função pancreática e a secreção de insulina sejam normais.

Efeitos Indiretos do Hormônio do Crescimento sobre o Crescimento. O GH aumenta o crescimento do esqueleto e das vísceras; crianças sem GH têm atraso de crescimento ou nanismo. O GH também promove o crescimento das cartilagens, do comprimento dos ossos longos e do periósteo. A maioria desses efeitos é mediada por um grupo de hormônios que são denominados **fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs).**

Os IGFs são hormônios multifuncionais que regulam a proliferação, a diferenciação e o metabolismo celular. A estrutura e a função desses hormônios proteicos são semelhantes às da insulina. Os dois hormônios dessa família, o IGF-I e o IGF-II, são produzidos em muitos tecidos e têm ações autócrinas, parácrinas e endócrinas. O IGF-I é a principal forma produzida na maioria dos tecidos adultos, e o IGF-II é a principal forma produzida no feto. O IGF-I tem 42% de homologia estrutural com a proinsulina, mas ambos os hormônios são estruturalmente similares à proinsulina. Os IGFs e a insulina reagem de modo cruzado, um ocupando o receptor do outro, e os IGFs em altas concentrações imitam as ações metabólicas da insulina. Tanto o IGF-I como o IGF-II agem por intermédio de receptores de IGF do tipo I, que são si-



● **Figura 40-19.** Padrão da secreção de GH durante a vida. Os níveis de GH são mais altos nas crianças que nos adultos, e ocorre uma fase de pico durante a puberdade. A secreção de GH declina com a idade.

NA CLÍNICA

Quando há uma oferta abundante de nutrientes, os níveis séricos altos de aminoácidos estimulam a secreção de GH e insulina, e os níveis séricos altos de glicose estimulam a secreção de insulina. Níveis séricos elevados de GH, insulina e nutrientes estimulam a produção de IGF, e essas condições são apropriadas para o crescimento. Contudo, quando a alimentação tem uma quantidade elevada de calorias e poucos aminoácidos, a resposta hormonal é diferente. Enquanto a oferta elevada de carboidratos acarreta uma disponibilidade elevada de insulina, os níveis séricos baixos de aminoácidos inibem a produção de GH e IGF. Essas condições permitem que os carboidratos e as gorduras obtidos da ingestão alimentar sejam armazenados, mas são desfavoráveis para o crescimento dos tecidos. Por sua vez, durante o jejum, quando a oferta de nutrientes diminui, os níveis séricos de GH sobem e os níveis séricos de insulina caem (por causa da hipoglicemia). A produção de IGF é baixa, e as condições não são favoráveis ao crescimento. Nessas circunstâncias, a elevação da secreção de GH é benéfica porque promove a mobilização das gorduras enquanto minimiza a perda de proteínas pelos tecidos. Na ausência de insulina, a utilização da glicose pelos tecidos periféricos diminui, permitindo dessa forma que a glicose seja preservada para os tecidos essenciais, como o cérebro (Fig. 40-20).

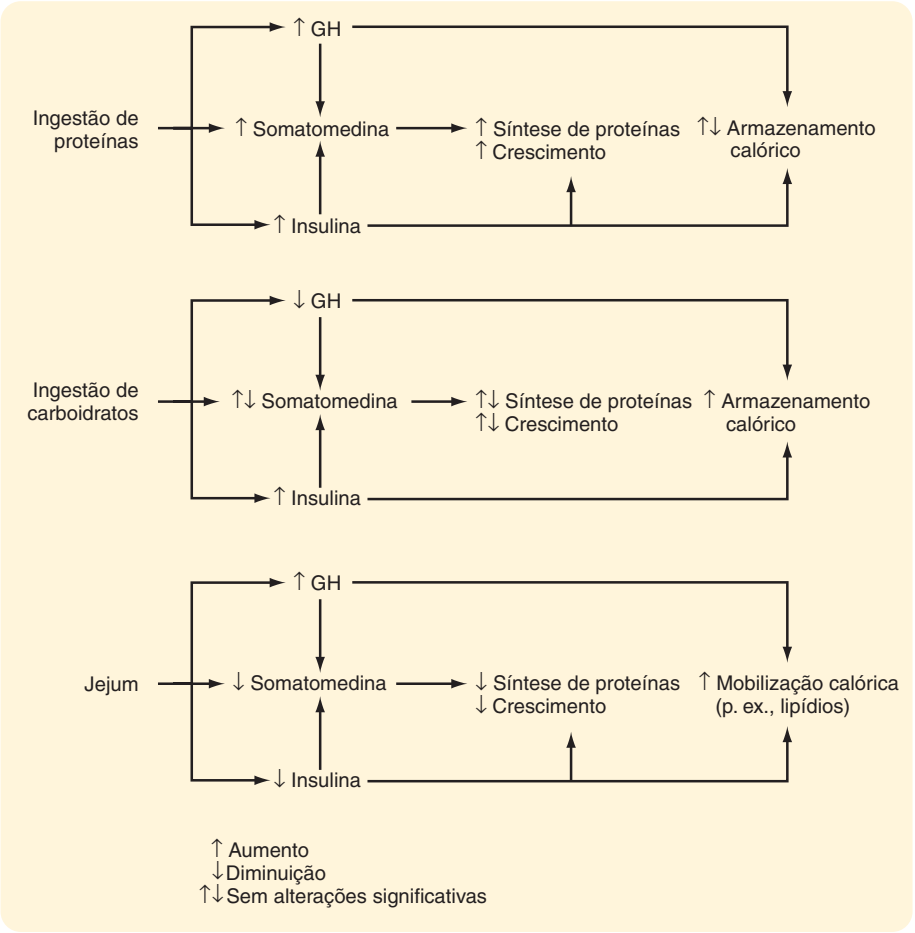
milares aos receptores de insulina e EGF e contêm atividade tirosinocinase intrínseca. Contudo, o IGF-II também se liga ao receptor de IGF do tipo II/manose-6-fosfato. Esse receptor não é semelhante ao receptor da insulina e não têm atividade tirosinocinase intrínseca. A ligação a esses receptores provavelmente facilita a internalização e a degradação do IGF. Os IGFs estimulam a captação de glicose e aminoácidos e a síntese de proteínas e DNA. Eles foram inicialmente chamados de **somatomedinas** porque medeiam a ação do GH (soma-

NA CLÍNICA

O GH é necessário para o crescimento que ocorre antes da fase adulta. A deficiência desse hormônio pode produzir nanismo, e o excesso pode provocar gigantismo. O crescimento normal requer não apenas níveis normais de GH, mas também níveis normais de hormônios tireoidianos, insulina e esteroides sexuais.

Nanismo. Quando a deficiência de GH ocorre antes da puberdade, o crescimento é muito prejudicado. Os indivíduos com essa condição são relativamente bem-proporcionados e têm inteligência normal. Quando o GH é o único hormônio da pituitária anterior que está deficiente, eles podem ter uma expectativa de vida normal. Às vezes são "atarracados", porque seus corpos não sofrem a lipólise induzida pelo GH. Quando apresentam **nanismo pan-hipopituitário** (deficiência de todos os hormônios da pituitária anterior), com deficiência de gonadotrofinas, o amadurecimento sexual pode estar ausente e eles podem permanecer inférteis. Indivíduos com nanismo exibem poucas anormalidades metabólicas, exceto uma tendência à hipoglicemia, à insulinopenia e ao aumento da sensibilidade à insulina. São vários os possíveis locais de comprometimento. A secreção de GH pode estar reduzida, a produção de IGFs estimulada pelo GH pode diminuir ou a ação dos IGFs pode ser deficiente. Os **anões de Laron** são resistentes ao GH por causa de um defeito genético na expressão do receptor do GH tanto que a resposta ao GH está prejudicada. Assim, embora os níveis séricos de GH sejam normais ou elevados, os anões de Laron não produzem IGFs em resposta ao GH. O tratamento dos pacientes afetados pelo nanismo de Laron com GH não corrigirá a deficiência de crescimento. Os **pigmeus africanos** constituem outro exemplo de crescimento anormal. Os indivíduos com essa condição têm níveis séricos normais de GH, mas não apresentam a elevação normal de IGF que ocorre na puberdade. É possível que também tenham um defeito parcial nos receptores de GH, uma vez que os níveis de IGF-I não se elevam normalmente após a administração de GH. Entretanto, os níveis de IGF-II são normais. Ao contrário dos anões de Laron, a resposta dos IGFs ao GH não está totalmente ausente.

A deficiência de GH nos adultos está sendo considerada uma síndrome patológica. Quando a deficiência de GH ocorre após o fechamento das epífises, o crescimento não é prejudicado. A deficiência de GH é uma das muitas causas possíveis de hipoglicemia. Estudos recentes mostraram que deficiências prolongadas de GH levam a alterações na composição corporal. A porcentagem do peso corporal que corresponde à gordura aumenta, enquanto a que corresponde às proteínas diminui. Além disso, a fraqueza muscular e a exaustão precoce são sintomas da deficiência de GH. Já que a perda muscular que acompanha o envelhecimento pode resultar de um declínio da produção de GH relacionado à idade (Fig. 40-19), o GH está sendo utilizado experimentalmente em pessoas idosas com o objetivo de retardar o declínio físico associado a essa fase da vida. A eficácia desse tratamento em humanos ainda não foi estabelecida.



● **Figura 40-20.** A regulação complementar da secreção de GH e insulina coordena a oferta de nutrientes com o anabolismo e o armazenamento ou a mobilização calóricos. Note que a ingestão de proteínas eleva os níveis dos dois hormônios e que ambos estimulam a síntese de proteínas.

totrofina) sobre o crescimento das cartilagens e dos ossos. Os IGFs têm muitas outras ações, e o GH não é o único regulador da formação de IGFs. Antigamente, acreditava-se que os IGFs eram produzidos no fígado em resposta a um estímulo do GH. Atualmente, sabe-se que os IGFs são produzidos em muitos tecidos e que muitas de suas ações são autócrinas ou parácrinas. É provável que o fígado seja a principal fonte de IGFs circulantes (Fig. 40-18).

Praticamente todos os IGFs circulantes são transportados no soro ligados às **proteínas de ligação dos fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFBPs).** As IGFBPs ligam-se aos IGFs e, em seguida, associam-se a uma outra proteína chamada **subunidade ácido-lábil (ALS).** O GH estimula a produção hepática de IGF-I, IGFBPs e ALS. O complexo IGFBP/ALS/IGF-I medeia o transporte e a biodisponibilidade do IGF-I. Embora as IGFBPs em geral inibam a ação dos IGFs, elas aumentam muito a meia-vida biológica desses fatores (até 12 horas). As **proteases das IGFBPs** degradam as IGFBPs e participam da produção local de IGFs livres (*i. e.*, ativos). Esse fato tem importância no contexto dos cânceres que respondem aos IGFs (p. ex., o câncer de próstata), que podem superexpressar uma ou mais proteases que atuam sobre as IGFBPs.

Embora o GH seja um estimulador eficaz da produção de IGFs, a correlação entre o GH e o IGF-I é maior que a correlação entre o GH e o IGF-II. Durante a puberdade, quando os níveis de GH aumentam (Fig. 40-19), os níveis de IGF-I aumentam paralelamente. A insulina também estimula a produção de IGFs, e o GH não consegue estimular a produção de IGFs na ausência de insulina. A inanição inibe de maneira eficaz a secreção de IGFs, mesmo quando os níveis de GH estão elevados. A PRL e o hPL são capazes de aumentar a secreção de IGF-II no feto, e o IGF-II é considerado um regulador do crescimento fetal. Embora o GH seja um estímulo importante para a produção de IGFs no fígado, o hormônio paratireoideo (PTH) e o estradiol são estímulos mais eficazes para a produção de IGF-I pelo osteoblasto.

Os IGFs são mitogênicos e têm efeitos importantes nos ossos e nas cartilagens. Eles estimulam o crescimento de ossos, cartilagens e tecidos moles e regulam todos os aspectos do metabolismo dos condrócitos, que são as células formadoras de cartilagem. Apesar de o crescimento aposicional dos ossos longos continuar após o fechamento das epífises, o crescimento linear cessa. Os IGFs estimulam a replicação dos osteoblastos e a síntese de colágeno e matriz óssea. Os níveis séricos de IGF correlacionam-se bem com o crescimento nas crianças.

Lactotrofos

Os lactotrofos produzem o hormônio **prolactina,** uma proteína de cadeia única com 199 aminoácidos. A PRL, o GH e o hPL têm estruturas similares (Capítulo 43). Como ocorre com o GH, o receptor da PRL pertence à família de receptores de citocinas que está associada às vias de sinalização JAK/STAT. Uma vez que a ação

primária da PRL nos humanos está relacionada ao desenvolvimento e ao funcionamento das mamas durante a gravidez e a lactação, a regulação e as ações da prolactina serão discutidas com detalhes no Capítulo 43.

Quanto à glândula pituitária, vale ressaltar que há duas diferenças importantes entre os lactotrofos e os demais tipos de células endócrinas da adeno-hipófise:

1. Os lactotrofos não participam de nenhum eixo endócrino. Isso significa que a PRL age diretamente sobre as células não endócrinas (principalmente da mama) para produzir as alterações fisiológicas.
2. A produção e a secreção de PRL são controladas principalmente pelo hipotálamo, que exerce sobre elas um efeito inibidor. Por isso, a ruptura da haste pituitária e dos vasos porta hipotalâmico-hipofisários (p. ex., secundária a uma cirurgia ou a um traumatismo físico) leva ao aumento dos níveis de PRL, mas à diminuição dos níveis de ACTH, TSH, FSH, LH e GH.

A PRL circula não ligada a proteínas séricas e, por essa razão, tem uma meia-vida relativamente curta de cerca de 20 minutos. Homens e mulheres apresentam concentrações séricas basais normais semelhantes. Normalmente, a liberação da PRL é controlada pelo hipotálamo, que exerce sobre ela uma inibição tônica por meio de tratos dopaminérgicos que secretam **dopamina** na eminência média. Há também indícios da existência de um **fator liberador de prolactina (PRF).** A natureza exata desse composto é desconhecida, embora muitos fatores, que incluem o TRH e os hormônios da família do glucagon (secretina, glucagon, VIP e polipeptídio inibidor gástrico [GIP]), sejam capazes de estimular a liberação de PRL.

A PRL é um dos muitos hormônios liberados em resposta ao **estresse.** As cirurgias, o medo, os estímulos excitatórios e os exercícios físicos são todos estímulos eficazes. Como ocorre com o GH, o sono aumenta a secreção de PRL, que exibe um ritmo diário e pronunciado associado ao sono. Entretanto, diferentemente do GH, a elevação da PRL associada ao sono não está relacionada a uma fase específica do sono. As drogas que interferem na síntese ou na ação da dopamina aumentam a secreção de PRL. Os anti-hipertensivos e os antidepressivos tricíclicos prescritos com muita frequência são inibidores da dopamina. A bromocriptina é um agonista da dopamina que pode ser utilizado para inibir a secreção de PRL. A somatostatina, o TSH e o GH também inibem a secreção de PRL.

CONCEITOS-CHAVE

1. A glândula pituitária (também conhecida como hipófise) é composta de tecido epitelial (adeno-hipófise ou lobo anterior) e tecido nervoso (neuro-hipófise ou lobo posterior).
2. Os neurônios hipotalâmicos magnocelulares dos núcleos supraópticos e paraventriculares projetam seus axônios para baixo, pela haste infundibular, e terminam na *pars nervosa*, um órgão neurovascular de onde os neuro-hormônios são liberados e se difundem para dentro da vasculatura.
3. Dois neuro-hormônios, o ADH e a oxitocina, são sintetizados nos corpos celulares dos neurônios magnocelulares do hipotálamo. O ADH e a oxitocina são transportados para o interior dos axônios dos tratos hipotalâmico-hipofisários, até a *pars nervosa*. Os estímulos captados pelos corpos celulares e dendritos situados no hipotálamo controlam a liberação de ADH e oxitocina na *pars nervosa*.
4. A adeno-hipófise secreta vários hormônios tróficos que fazem parte de eixos endócrinos. Entram na constituição de um eixo endócrino o hipotálamo, a pituitária e uma glândula endócrina periférica. O ponto de equilíbrio de um eixo é em grande parte controlado pelo hormônio periférico que exerce uma retroalimentação negativa sobre a pituitária e o hipotálamo.
5. A adeno-hipófise contém cinco tipos de células endócrinas: corticotrofos, tireotrofos, gonadotrofos, somatotrofos e lactotrofos. Os corticotrofos secretam ACTH, os tireotrofos secretam TSH, os gonadotrofos secretam FSH e LH, os somatotrofos secretam GH e os lactotrofos secretam PRL.
6. O hipotálamo regula a pituitária anterior por meio da secreção de hormônios liberadores. Esses pequenos peptídios são transportados via sistema porta hipofisário até a pituitária anterior, onde controlam a síntese e a liberação dos hormônios pituitários ACTH, TSH, FSH, LH e GH. A secreção de PRL é inibida pelo hipotálamo por meio da catecolamina dopamina.
7. O GH estimula o crescimento principalmente por meio da regulação dos hormônios promotores do crescimento IGF-I e IGF-II. Além de ser lipolítico e de ter um efeito anabolizante sobre as proteínas, o GH eleva os níveis sanguíneos de glicose reduzindo sua utilização nos tecidos periféricos.
8. A PRL inicia e mantém a lactação.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Glândula Tireoide

A glândula tireoide produz o pró-hormônio tetraiodotironina (T_4) e o hormônio ativo triiodotironina (T_3). O iodo é necessário para a síntese de T_4 e T_3, o que pode ser um fator limitante em algumas partes do mundo. Muito do T_3 também é produzido pela conversão periférica de T_4 em T_3, principalmente por meio de um receptor nuclear que regula a expressão gênica*. O T_3 é crítico para o desenvolvimento normal do cérebro e tem efeitos amplos sobre o metabolismo e a função cardiovascular em adultos.

ANATOMIA E HISTOLOGIA DA GLÂNDULA TIREOIDE

A glândula tireoide é composta por um lobo direito e um lobo esquerdo que se localizam ântero-lateralmente à traqueia (Fig. 41-1). Normalmente, os lobos da glândula tireoide são conectados por um istmo no plano médio-ventral. A glândula tireoide recebe um aporte sanguíneo rico e é drenada por um conjunto de três veias em cada lado: as veias tireoides superior, média e inferior. A glândula tireoide recebe inervação simpática que é vasomotora, mas não secretomotora.

A unidade funcional da glândula tireoide é o **folículo tireóideo,** uma estrutura esférica com aproximadamente 200 a 300 μm de diâmetro que é circundada por uma camada única de células epiteliais, os tireócitos (Fig. 41-2). Os tireócitos estão sobre uma lâmina basal, que é a estrutura mais externa do folículo e é envolvida por um rico suprimento capilar. O lado apical do epitélio folicular encontra-se com o lúmen do folículo. O lúmen folicular é preenchido com **coloide** composto de **tireoglobulina,** que é secretada e iodada pelas células epiteliais tireoides. O tamanho das células epiteliais e a quantidade de coloide são características dinâmicas que se alteram com a atividade da glândula. A glândula tireoide contém outro tipo de célula além das células foliculares. As **células parafoliculares,** denominadas **células C** distribuem-se de uma forma esparsa na glândula. Essas células são a fontes do hormônio polipeptídico **calcitonina,** que é discutido no Capítulo 39.

PRODUÇÃO DOS HORMÔNIOS DA TIREOIDE

Os produtos secretados da glândula tireoide são **iodotironinas** (Fig. 41-3), uma classe de hormônios formada pelo acoplamento de duas moléculas de tirosinas iodadas. Aproximadamente 90% da produção da tireoide é de **3,5,3',5'-tetraiodotironina (tiroxina** ou **T_4).** O T_4 é principalmente um pró-hormônio. Cerca de 10% da produção tireóidea é de **3,5,3'-triiodotironina (T_3),** a forma ativa do hormônio da tireoide. Menos de 1% da produção da tireoide é **3,3',5'-triiodotironina (T_3 reverso** ou **rT_3),** uma forma inativa. Normalmente, esses três hormônios são secretados na mesma proporção em que estão armazenadas na glândula.

Pelo fato de o T_4 ser o produto primário da glândula tireoide, ainda que a forma ativa do hormônio tireóideo seja o T_3, o eixo da tireoide libera grande quantidade para a **conversão periférica,** pela ação das **desiodases específicas para tironina** (Fig. 41-3). A maior parte da conversão de T_4 em T_3 pela **desiodase tipo 1** ocorre em tecidos com alto fluxo sanguíneo e rápida troca plasmática, tais como fígado, rins e musculatura esquelética. Esse processo fornece T_3 circulante para ser captado pelos tecidos, nos quais a geração local de T_3 é insuficiente para fornecer o hormônio tireóideo necessário. A desiodase tipo 1 também é expressa pela tireoide (onde T_4 é abundante) e apresenta uma afinidade para T_4 relativamente baixa (*i. e.*, K_m de 1 μM). Os níveis de desiodase tipo 1 são, paradoxalmente, aumentados no hipertireoidismo e contribuem para os elevados níveis circulantes de T_3 nessa doença.

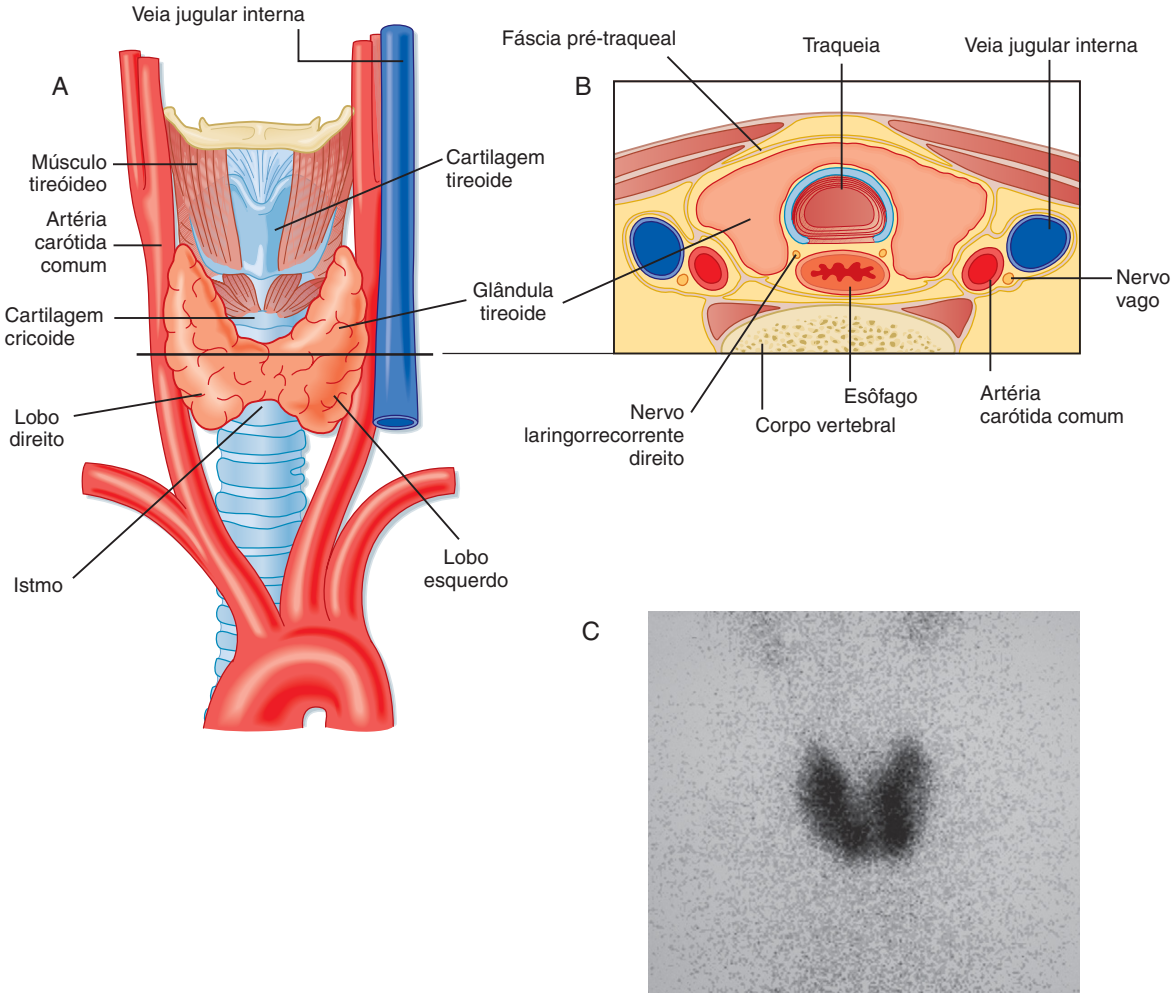
O cérebro mantém níveis intracelulares de T_3 constantes pela ação de uma enzima de alta afinidade denominada **desiodase tipo 2,** que é expressa pelas células da glia do sistema nervoso central. A desiodase tipo 2 apresenta K_m de 1 nM e mantém as concentrações intracelulares de T_3 até mesmo quando o T_4 diminui para níveis baixos. Está também presente nos tireotrofos da pituitária. Na pituitária, a desiodase tipo 2 atua como um "sensor do eixo tireóideo" que medeia a capacidade do T_4 circulante de diminuir a secreção do hormônio estimulante da tireoide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) (ver adiante). A expressão da desiodase tipo 2 está aumentada durante o hipotireoidismo, o que auxilia a manter os níveis de T_3 constantes no cérebro.

Há, também, uma desiodase "inativante", chamada **desiodase tipo 3.** A desiodase tipo 3 é uma desiodase de anel interno, de alta afinidade, que converte T_4 na forma inativa rT_3. A desiodase tipo 3 está aumentada durante o hipertireoidismo, o que ajuda a moderar a superprodução de T_4. Todas as formas de iodotironinas são, por fim, desiodadas em tironina não iodada.

Balanço do Iodeto

Devido ao papel único desempenhado pelo iodeto, a descrição da síntese do hormônio tireóideo requer algum entendimento do *turnover* (ciclo) de iodeto (Fig. 41-4). Uma média de 400 μg de iodeto, por pessoa, é ingerido diariamente nos Estados Unidos, ao passo que a necessidade diária é de 150 μg para adultos, 90 a 120 μg para crianças e 200 μg para mulheres grávidas. Em estado de equilíbrio dinâmico, quase a mesma quanti-

*NOTA DA REVISÃO CIENTÍFICA: A conversão periférica de T4 em T3 é feita por enzimas específicas (iodotironinas-desiodases tipo 1 e 2) em fígado, rim e diversos outros tecidos. O T3 circulante ou produzido localmente irá, então, se ligar aos seus receptores nucleares, regulando a expressão gênica.

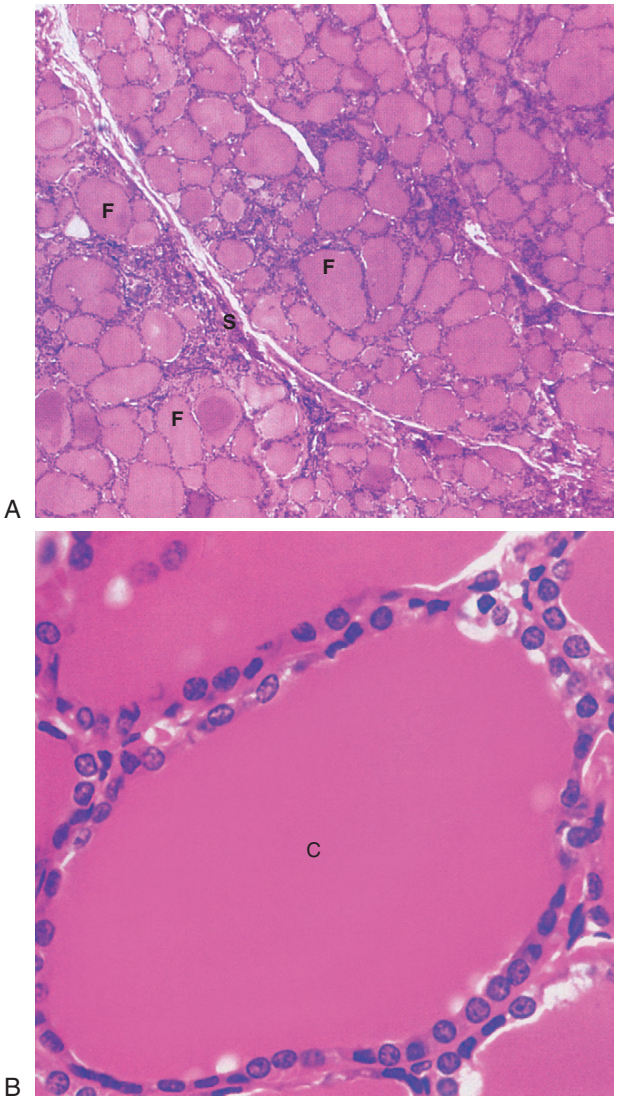


● **Figura 41-1. A** e **B,** Anatomia da glândula tireoide. **C,** Imagem da captação de pertecnetato por uma glândula tireoide normal. (Modificado de Drake RL et al: Gray's Anatomy for Students. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.)

dade, 400 μg, é excretada na urina. O iodeto é ativamente concentrado em glândula tireoide, glândulas salivares, glândulas gástricas, glândulas lacrimais, glândulas mamárias e plexo coroide. Aproximadamente 70 a 80 μg de iodeto são captados pela glândula tireoide do sangue circulante que contém cerca de 250 a 750 μg de iodeto. O conteúdo total de iodeto na glândula tireoide é de cerca de 7.500 μg, quase todo na forma de iodotirosinas. Em um estado de equilíbrio dinâmico, cerca de 70 a 80 μg de iodeto, em torno de 1% do total, é liberado diariamente pela glândula. Dessa quantidade, 75% é secretado na forma de hormônio tireóideo e o restante como iodeto livre. A alta relação (100:1) entre o iodeto armazenado na forma de hormônio e a quantidade liberada diariamente protege o indivíduo dos efeitos de uma deficiência de iodeto por cerca de 2 meses. O iodeto também é conservado por uma redução marcada na sua excreção renal em decorrência da queda no seu nível sérico.

Visão Geral da Síntese dos Hormônios da Tireoide

Para compreender a síntese e a secreção do hormônio da tireoide, é necessário apreciar a direcionalidade de cada processo e sua relação com as células epiteliais tireóideas polarizadas (Fig. 41-5). A síntese do hormônio tireóideo requer dois precursores: iodeto e tireoglobulina. O iodeto é transportado, através das células, do lado basal (vascular) até o lado apical (luminal) do epitélio tireóideo. Os aminoácidos são ligados, durante a tradução, na tireoglobulina, que é, então, secretada da membrana apical para o lúmen folicular. Assim, a síntese envolve um movimento basal-apical de precursores para o lúmen folicular (Fig. 42-5, *setas azuis*). A síntese de iodotironinas ocorre enzimaticamente no lúmen folicular próximo à membrana apical das células epiteliais (ver adiante). A secreção envolve a endocitose mediada por um receptor da tireoglobulina iodada, um movimento apical-basal das vesículas endocíticas e sua fusão com lisossomos. A tireoglobulina é, então, enzimaticamente degradada, o que resulta na liberação dos hormônios tireóideos do esqueleto peptídico da tireoglobulina. Finalmente, os hormônios tireóideos passam pela membrana basolateral, provavelmente por um transportador específico, e daí para o sangue. Assim, a secreção envolve um movimento apical-basal (Fig. 41-5, *setas vermelhas*). Há, também, vias que reutilizam o iodeto e os aminoácidos após a digestão enzimática da tireoglobulina (Fig. 41-5, *setas brancas*).



● **Figura 41-2.** Histologia da glândula tireoide em ampliﬁcação baixa **(figura superior)** e alta **(figura inferior).** C, coloide; F, folículos tireóideos; S, septo de tecido conjuntivo. (De Young B et al: Wheater's Functional Histology, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2006.)

Síntese de Iodotironinas dentro da Estrutura da Tireoglobulina

O iodeto é ativamente transportado para dentro da glândula contra gradientes químicos e elétricos por um **simporter $2Na^+$-$1I^-$ (NIS)** localizado na membrana basolateral das células epiteliais tireóideas. Normalmente é mantida uma relação de iodeto livre de 30:1 para tireoide:plasma. A assim denominada **bomba de iodeto** requer a geração de energia pela fosforilação oxidativa e tem cinética de saturação. O NIS é altamente expresso pela glândula tireoide, mas é também expresso em níveis mais baixos na placenta, glândulas salivares e em glândulas mamárias lactantes. Um íon iodeto é transportado contra um gradiente de iodeto enquanto dois íons de sódio são transportados, a favor do seu gradiente eletroquímico, do fluido extracelular para dentro da célula tireóidea. A fonte de energia para esse transportador secundário ativo é fornecida pela Na^+,K^+-ATPase da membrana plasmática. A expressão do gene NIS é inibida pelo iodeto e estimulada pelo TSH. Numerosas citocinas inflamatórias também suprimem a expressão do gene NIS. Uma redução na ingestão de iodeto na dieta promove depleção do iodeto circulante e aumenta enormemente a atividade da bomba de iodeto. Quando a ingestão de iodeto na dieta é baixa, a porcentagem de captação de iodeto pela tireoide pode alcançar 80% a 90%.

Os passos da síntese do hormonal tireóidea são mostrados na Figura 41-6. Após a entrada na glândula, o iodeto rapidamente vai para a membrana plasmática apical dos tireócitos. Daí, o iodeto é transportado para o lúmen dos folículos por um transportador iodeto-cloreto, não dependente de sódio, chamado **pendrina.** O iodeto é imediatamente oxidado para iodo e incorporado às moléculas de tirosina (Fig. 41-5). As moléculas de tirosina iodada não estão livres em solução (Fig. 41-6), mas sim incorporadas por ligações peptídicas na proteína **tireoglobulina.** A tireoglobulina é continuamente exocitada para o lúmen folicular e é **iodada** para formar tanto **monoiodotirosina (MIT)** quanto **diiodotirosina (DIT)** (Fig. 41-6). Após a iodação, duas moléculas DIT são **acopladas** para formar **T_4,** ou uma molécula MIT e uma DIT são acopladas para formar **T_3.** O acoplamento também ocorre entre tirosinas iodadas ainda ligadas à tireoglobulina. Toda esta sequência de reações é catalisada pela **tireoperoxidase (TPO),** um complexo enzimático que atravessa a membrana apical. O oxidante (aceptor de elétrons) da reação é o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O mecanismo de geração do H_2O_2 na tireoide envolve a **NADPH oxidase,** também localizada na membrana apical.

Quando a disponibilidade de iodeto é restrita, a formação de T_3 é favorecida. Como o T_3 é três vezes mais potente que T_4, esta resposta fornece mais hormônio ativo por molécula de iodeto organificado. A proporção de T_3 também é aumentada quando a glândula é hiperestimulada pelo TSH ou outros ativadores.

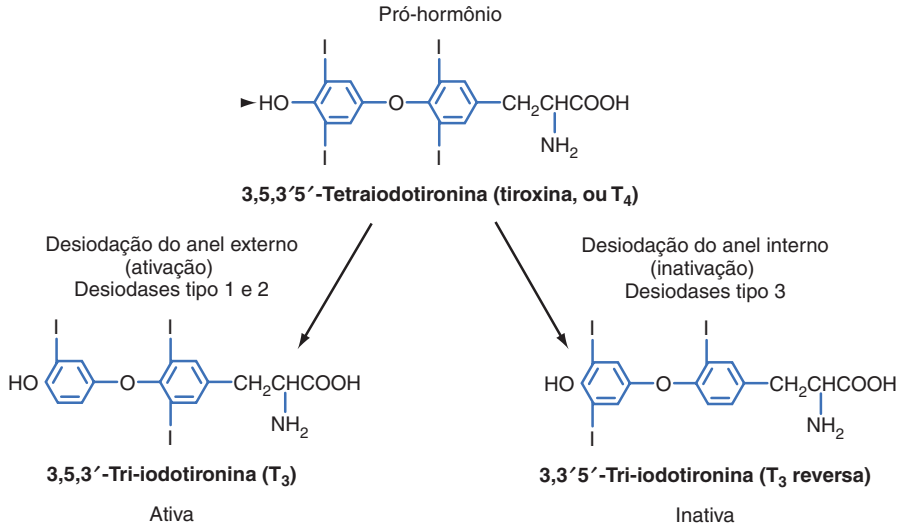
Secreção dos Hormônios da Tireoide

A tireoglobulina iodada é estocada no lúmen do folículo como um coloide (Fig. 41-2). Para a liberação de T_4 e T_3 na corrente sanguínea é necessária a ligação de tireoglobulina ao receptor **megalina,** seguida pela sua endocitose e degradação lisossomal (Fig. 41-7; ver também Fig. 41-5). Após a sua liberação enzimática, T_4 e T_3 saem pelo lado basal da célula e entram na corrente sanguínea.

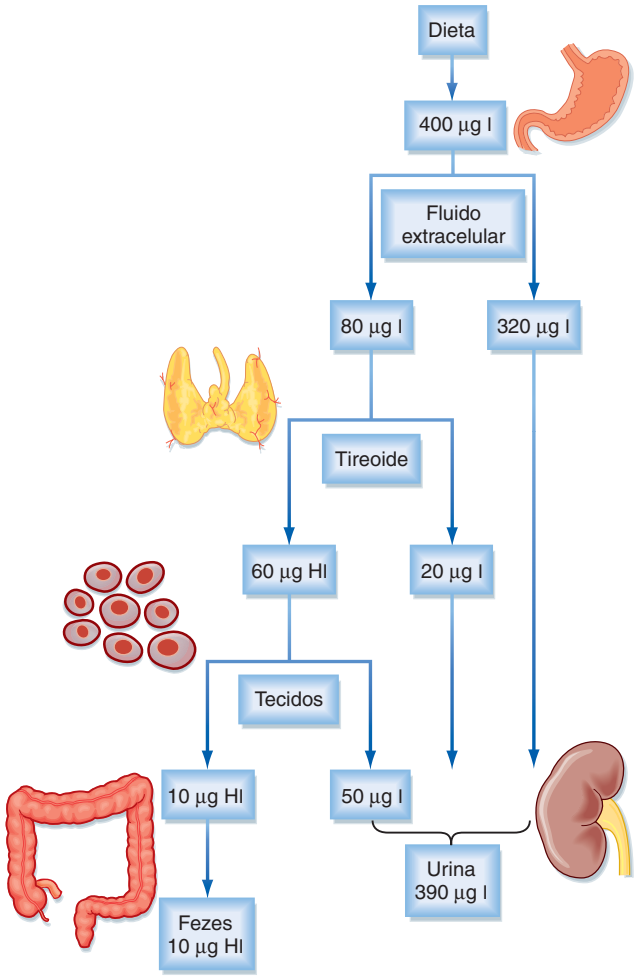
As moléculas MIT e DIT, que também são liberadas durante a proteólise da tireoglobulina, são rapidamente desiodadas dentro da célula folicular pela enzima **desiodase intratireóidea** (Fig. 41-5; *setas brancas*). Essa desiodase é específica para MIT e DIT e não pode utilizar T_4 e T_3 como substratos. O iodeto é então reciclado na síntese de T_4 e T_3. Aminoácidos da digestão da tireoglobulina se misturam ao conjunto de aminoácidos intratireóideos e podem ser reutilizados para a síntese de proteínas (Fig. 41-5; *setas brancas*). Apenas pequenas quantidades de tireoglobulina intacta deixam a célula folicular sob circunstâncias normais.

TRANSPORTE E METABOLISMO DOS HORMÔNIOS TIREÓIDEOS

T_4 e T_3, uma vez secretados, circulam na corrente sanguínea quase em sua totalidade ligados a proteínas. Nor-



● **Figura 41-3.** Estrutura das iodotironinas T_4, T_3 e T_3 reversa.



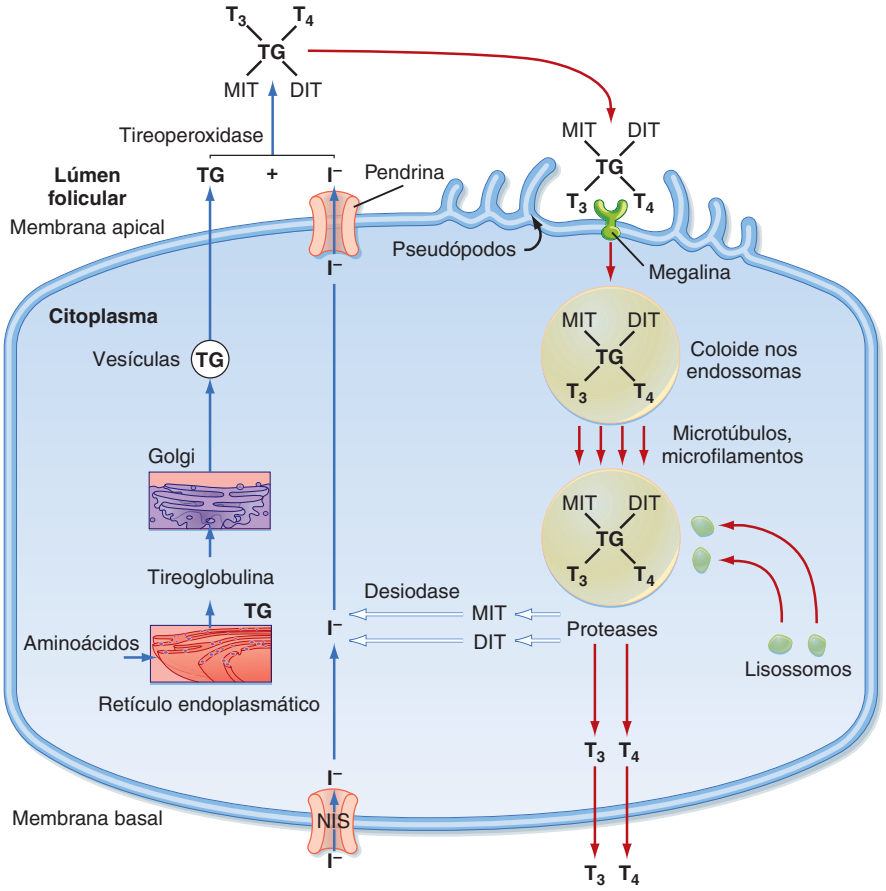
● **Figura 41-4.** Distribuição e *turnover* do iodo em humanos. HI = iodo associado a iodo, I = iodo.

NO NÍVEL CELULAR

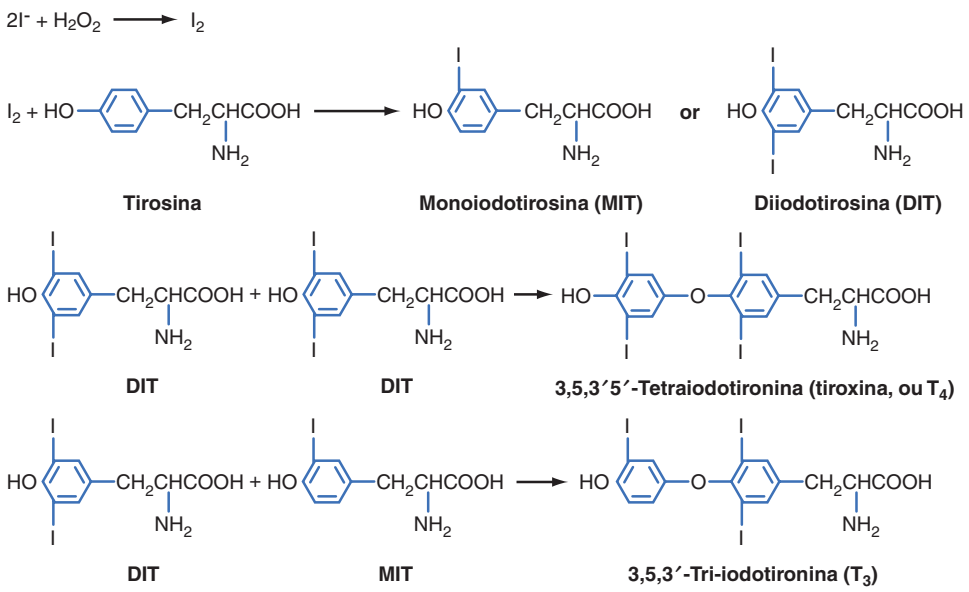
Vários transportadores medeiam o transporte dos hormônios da tireoide através das membranas celulares. Os transportadores dos hormônios da tireoide incluem polipeptídeos co-transportadores de sódio/taurocolato (NCTPs), polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATPs, *organic anion-transporting polypeptides*), transportadores de aminoácido tipo-L (LATs, *L-type amino acids transporters*) e o transportadores monocarboxilato (MCTs, *monocarboxylate transporters*). Estes transportadores apresentam especificidade para ligação com T_4 ou T_3 e expressão celular específica. Recentemente, mutações no MCT8 têm sido associadas a doenças humanas que podem ser decorrentes de um déficit intracelular de hormônio tireóideo, níveis elevados de T_3 e retardo psicomotor grave.

malmente, apenas quase 0,03% do T_4 total plasmático e 0,3% do T_3 total plasmático encontram-se em estado livre (Tabela 41-1). O T_3 livre é biologicamente ativo e medeia os efeitos do hormônio tireóideo nos tecidos periféricos, em adição à retroalimentação negativa exercida sobre a pituitária e hipotálamo (ver depois). A principal proteína ligante é a **globulina ligadora da tiroxina** (**TBG,** *tyroxine-binding globulin*). A TBG é sintetizada no fígado e liga uma molécula de T_4 ou de T_3.

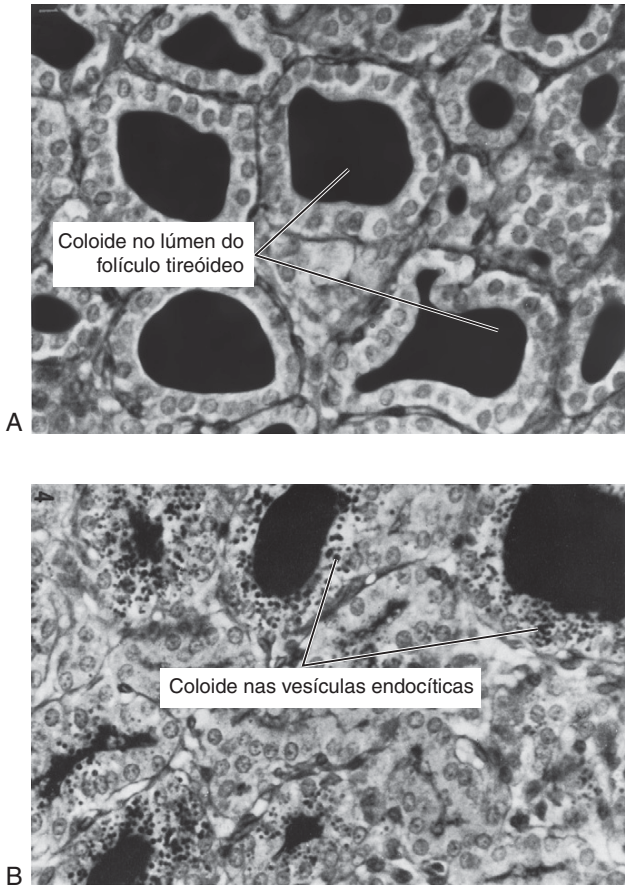
Cerca de 70% de T_3 ou T_4 circulante está ligada à TBG; 10% a 15% está ligada a outra proteína específica de ligação dos hormônios da tireoide, denominada **transtiretina (TTR).** A **albumina** liga de 15% a 20% dos hormônios e 3% estão ligados às lipoproteínas. Geralmente, apenas alterações na concentração de TBG afetam de maneira significativa os níveis de T_4 e T_3 totais plasmáticos. Duas importantes funções biológicas foram atribuídas ao TBG. Primeira, essa proteína mantém um grande reservatório de T_4 circulante que tampona



● **Figura 41-5.** Síntese (*setas azuis*) e secreção (*setas vermelhas*) dos hormônios tireóideos pelas células epiteliais da tireoide. As setas brancas indicam as vias envolvidas na conservação do iodo e aminoácidos.



● **Figura 41-6.** Reações envolvidas na geração de iodeto, MIT, DIT, T_4 e T_3.



● **Figura 41-7.** Antes **(A)** e minutos após **(B)** a indução rápida de endocitose de tireoglobulina pelo TSH. (De Wollman SH et al: J Cell Biol 21:191, 1964.)

qualquer alteração aguda na função da glândula tireoide. Segunda, a ligação de T_4 e T_3 plasmáticos às proteínas evita a perda desses hormônios, que têm moléculas relativamente pequenas, na urina e, assim, auxilia na conservação iodeto. A TTR, em particular, fornece hormônios da tireoide ao sistema nervoso central.

EFEITOS FISIOLÓGICOS DO HORMÔNIO TIREÓIDEO

O hormônio tireóideo age essencialmente sobre todas as células e tecidos do corpo e o desequilíbrio na função da tireoide é uma das doenças endócrinas mais comuns. O hormônio tireóideo tem muitas ações diretas, mas também age por vias mais sutis para otimizar as ações de muitos outros hormônios e neurotransmissores.

Efeitos Cardiovasculares

Talvez as mais importantes ações do hormônio tireóideo, do ponto de vista clínico, sejam aquelas sobre a fisiologia cardiovascular. O T_3 aumenta a frequência cardíaca, garantindo, assim, um aporte suficiente de O_2 para os tecidos (Fig. 41-9). A frequência cardíaca em descanso e o volume de ejeção são aumentados. A velocidade e a força das contrações do miocárdio são melhoradas (efeitos cronotrópico e inotrópico positi-

NA CLÍNICA

Devido à capacidade de **captar** e incorporar o iodo à tireoglobulina (denominado **organificação**), a atividade da tireoide pode ser avaliada pela **captação de iodo radioativo** (**RAIU,** *radioactive iodine uptake*). Nesse teste, uma dose do ^{123}I radioativo é administrada e a RAIU é medida por um detector de raios gama colocado no pescoço no período de 4 a 6 horas e no período de 24 horas. Nos Estados Unidos, onde a dieta é relativamente rica em iodo, a RAIU é de cerca de 15% após 6 horas e de cerca de 25% após 24 horas (Fig. 41-8). Níveis de RAIU anormalmente altos (> 60%) após 24 horas indicam hipertireoidismo. Por sua vez, níveis de RAIU anormalmente baixos (< 5%) após 24 horas indicam hipotireoidismo. Em indivíduos com estimulação crônica extrema da tireoide (doença de Graves associada a tireotoxicose), o iodeto é captado, organificado e liberado como hormônio muito rapidamente. Nestes casos de *turnover* elevado, a RAIU de 6 horas será muito alta, mas a de 24 horas será menor (Fig. 41-8). Vários ânions, tais como o tiocianato (CNS^-), perclorato ($HClO_4^-$) e pertecnetato (TcO_4^-), são inibidores competitivos ou não competitivos do transporte de iodeto via NIS. Caso o iodeto não possa ser rapidamente incorporado à tirosina **(defeito de organificação)** depois de sua captação pela célula, a administração de um desses ânions bloqueia a manutenção da captação de iodeto e causam rápida liberação de iodeto pela glândula (Fig. 41-8). Esta liberação é resultado do elevado gradiente de concentração entre a tireoide e o plasma.

A tireoide pode ser observada com um mapeador (*scanner*) retilíneo ou uma gama-câmera após a administração de iodo radioativo (^{123}I, ^{131}I) ou de pertecnetato (^{99m}Tc) que simula o iodeto. A imagem pode mostrar a forma e o tamanho da tireoide (Fig. 41-1, *C*), bem como a heterogeneidade de tecidos ativos e inativos dentro da glândula tireoide. Esta heterogeneidade frequentemente está associada à formação dos **nódulos tireóideos,** que são regiões de folículos aumentados com evidências de mudanças regressivas — indicativa de ciclos de estimulação e involução. Os **nódulos "quentes"** (*i. e.*, nódulos que apresentam alta RAIU na imagem), particularmente, não são cancerosos em geral, mas podem levar à tireotoxicose (hipertireoidismo — ver adiante). Os **nódulos "frios"** têm uma probabilidade 10 vezes maior de ser cancerosos que os nódulos "quentes". Amostras desses nódulos podem ser retiradas, para análise patológica, por **biópsia aspirativa com agulha fina.**

A tireoide pode também ser observada por meio de **ultrassonografia,** que é superior em resolução à imagem da RAIU. A ultrassonografia é usada para guiar o médico durante o procedimento da biópsia por aspiração com agulha fina do nódulo. A mais alta resolução da tireoide é obtida por meio da imagem por **ressonância magnética** (**MRI,** *magnetic resonance imaging*).

Tabela 41-1 Média de *Turnover* dos Hormônios Tireóideos

	T_4	T_3	T_3r
Produção diária (μg)	90	35	35
Da tireoide (%)	100	25	5
Do T_4 (%)	—	75	95
Pool extracelular (μg)	850	40	40
Concentração plasmática			
Total (μg/dL)	8,0	0,12	0,04
Livre (ng/dL)	2,0	0,28	0,20
Meia-vida (dias)	7	1	0,8
Depuração metabólica (L/dia)	1	26	77
Turnover fracionário por dia (%)	10	75	90

vos, respectivamente) e o tempo de relaxamento diastólico é diminuído (efeito lusitrópico positivo). A pressão sanguínea sistólica é modestamente aumentada e a pressão sanguínea diastólica é diminuída. A pressão de pulso ampliada resultante reflete os efeitos combinados de volume de ejeção aumentado e redução da resistência vascular periférica total, secundária à dilatação dos vasos sanguíneos na pele, músculo e coração. Esses efeitos, por sua vez, são em parte decorrentes do aumento, nos tecidos, da produção de calor e CO_2 induzidos pelo hormônio tireóideo (ver adiante). Entretanto, ao mesmo tempo, o hormônio tireóideo diminui a resistência vascular sistêmica pela dilatação das arteríolas de resistência na circulação periférica. O volume total de sangue é aumentado pela ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, assim, aumentando a reabsorção renal tubular de sódio (Capítulo 33).

Os efeitos inotrópicos cardíacos do T_3 são indiretos, mediados pelo aumento da resposta às catecolaminas (Capítulo 42), e diretos (Fig. 41-9). A captação de cálcio pelo miocárdio é aumentada, o que aumenta a força contrátil. O hormônio tireóideo inibe a expressão do **anticarreador Na^+-Ca^{2+},** aumentando, assim, a $[Ca^{2+}]$ intramiocelular. O T_3 aumenta a velocidade e a força da contração miocárdica. Esse hormônio também aumenta os **canais rianodina Ca^{2+}** no retículo sarcoplasmático, o qual promove a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático durante a sístole. A **Ca^{2+}-ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA)** é aumentada pelo T_3 e, como resultado, o sequestro de cálcio durante a diástole é facilitado e o tempo de relaxamento é encurtado.

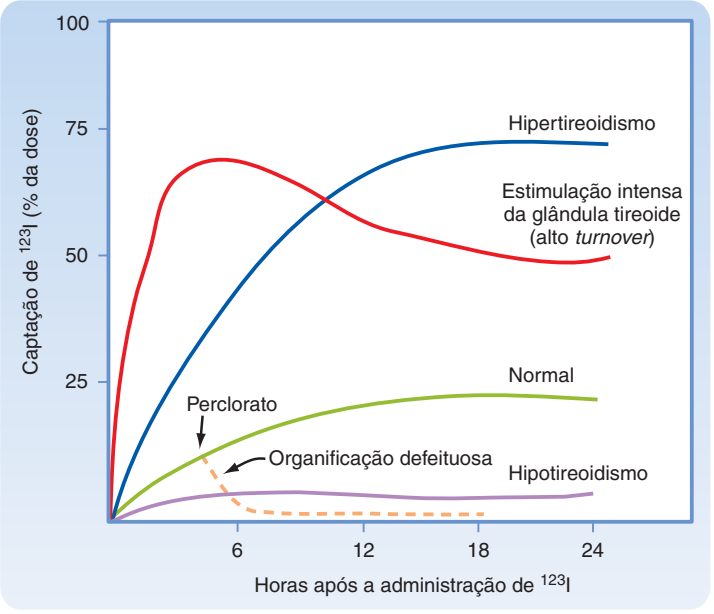
NA CLÍNICA

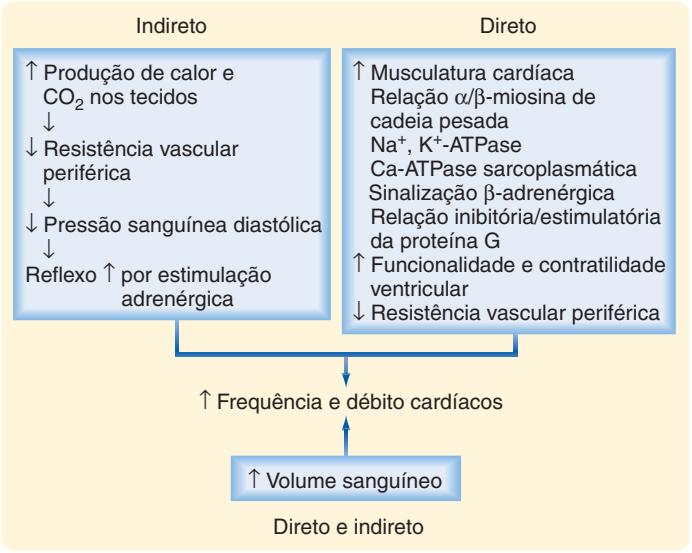
Níveis de hormônio tireóideo na faixa normal são necessários para um ótimo desempenho cardíaco. Uma deficiência do hormônio tireóideo reduz, em humanos, o volume de ejeção, a fração de ejeção ventricular esquerda, o débito cardíaco e a eficiência da função cardíaca. Este último defeito é comprovado pelo fato de que o índice de trabalho sistólico [(volume de ejeção/massa ventricular esquerda) × pressão sistólica máxima] está diminuído até mesmo mais que o metabolismo oxidativo miocárdico. O aumento na resistência vascular sistêmica pode contribuir para essa debilidade cardíaca. Em contrapartida, o excesso do hormônio tireóideo melhora o débito cardíaco e aumenta as proteínas desacopladoras UCP-2 e UCP-3 no músculo cardíaco; estas proteínas desacoplam a produção de ATP da utilização de O_2 durante a β oxidação de ácidos graxos livres. Isto pode causar uma falência cardíaca com débito cardíaco elevado. Quando o **hipertireoidismo** se desenvolve em indivíduos idosos, os efeitos cardíacos do hormônio tireóideo podem incluir rápidas arritmias atriais, *flutter* e fibrilação (Capítulo 15).

Efeitos no Metabolismo Basal

O hormônio tireóideo aumenta a **taxa basal de consumo de oxigênio** e a **produção de calor** (p. ex., **taxa meta-**

Figura 41-8. Curvas de captação de iodeto pela glândula tireoide em estados normal, hipotireóideo, hipertireóideo e de organificação defeituosa.





● **Figura 41-9.** Mecanismos pelos quais os hormônios da tireoide aumentam o débito cardíaco. Os mecanismos indiretos são, provavelmente, mais importantes quantitativamente.

bólica basal). Como mencionado, o hormônio tireóideo aumenta a expressão das **proteínas desacopladoras** mitocondriais (UCP, *uncoupling proteins*). Essa ação é observada em todos os tecidos exceto no cérebro, gônadas e baço. A captação e a oxidação de glicose e ácidos graxos são aumentadas, da mesma forma que a reciclagem de lactato-glicose e de ácidos graxos-triglicerídios. O hormônio tireóideo não aumenta a utilização do O_2 induzida pela dieta, e pode não alterar a eficiência da utilização de energia durante o exercício.

A **termogênese** precisa aumentar concomitantemente com a utilização do O_2. Assim, variações na temperatura corpórea são paralelas às flutuações na disponibilidade do hormônio da tireoide. O aumento potencial na temperatura corpórea, entretanto, é moderado por um aumento compensatório na perda de calor pelo aumento apropriado do **fluxo sanguíneo, sudorese** e **respiração,** processos mediados pelo hormônio tireóideo. O hipertireoidismo é acompanhado por intolerância ao calor, enquanto o hipotireoidismo é acompanhado pela intolerância ao frio.

O aumento da utilização de O_2 é, basicamente, dependente de um aumento no suprimento de substratos que possam ser oxidados. O T_3 aumenta a absorção de glicose no trato gastrointestinal e aumenta o seu *turnover* (captação, oxidação e síntese de glicose). No tecido adiposo, o hormônio tireóideo induz as enzimas de síntese de ácidos graxos, acetil-CoA carboxilase e ácido graxo sintase, e intensifica a lipólise pelo aumento do número de receptores β-adrenérgicos (ver adiante). O hormônio tireóideo também aumenta a depuração de quilomícrons. Assim, o *turnover* de lipídios (liberação de FFA do tecido adiposo e sua oxidação) é aumentado.

O ***turnover* de proteínas** (liberação de aminoácidos do músculo, degradação de proteínas e, em menor intensidade, síntese proteica e formação de ureia) é, também, aumentado. O T_3 potencializa os efeitos estimulantes da epinefrina, norepinefrina, glucagon, cortisol e o hormônio do crescimento sobre a gliconeogênese, lipólise, cetogênese e a proteólise de proteínas lábeis, respectivamente. O efeito metabólico geral do hormônio tireóideo foi adequadamente descrito como um agente que acelera a resposta à fome. Ademais, o hormônio tireóideo estimula a síntese de colesterol e, mais intensamente, a oxidação e a secreção biliar do colesterol. O efeito final é um decréscimo dos níveis plasmáticos e corpóreos de colesterol total e ligado a lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c, de *low-density lipoprotein cholesterol*).

A depuração metabólica dos hormônios esteroides de adrenal e gônadas, algumas vitaminas B e certas drogas administradas é também aumentada pelo hormônio tireóideo.

Efeitos Respiratórios

O hormônio tireóideo estimula a utilização de O_2 e também aumenta o aporte de O_2. Apropriadamente, o T_3 aumenta a **frequência respiratória em repouso,** a **ventilação minuto** e a **resposta ventilatória** à hipercapnia e hipóxia. Estas ações mantêm a P_{O_2} arterial normal, quando a utilização de O_2 está elevada, e uma P_{CO_2} normal quando a produção de CO_2 está aumentada. Além disso, o hematócrito aumenta discretamente e, portanto, melhora a capacidade transportadora de O_2. Esse aumento na massa de células vermelhas sanguíneas resulta do estímulo da **produção de eritropoetina pelos rins.**

Efeitos na Musculatura Esquelética

A função normal dos músculos esqueléticos também requer quantidades ótimas do hormônio da tireoide. Essa necessidade pode estar relacionada à regulação da produção e armazenamento de energia. A glicólise e a glicogenólise são aumentadas, e o glicogênio e a fosfocreatina são diminuídos por um excesso de T_4 e T_3. A incapacidade do músculo de captar e fosforilar a creatina resulta em um aumento da sua excreção urinária.

Efeitos no Sistema Nervoso Autônomo e Ação das Catecolaminas

Há sinergismo entre as catecolaminas e os hormônios da tireoide. Os hormônios da tireoide são sinérgicos com as catecolaminas e aumentam a taxa metabólica, a produção de calor, a frequência cardíaca, a atividade motora e a excitação do sistema nervoso central. O T_3 pode aumentar a atividade do sistema nervoso simpático por aumentar o número de receptores β-adrenérgi-

cos no músculo cardíaco e a geração de mensageiros intracelulares secundários, tais como o AMPc.

Efeitos no Crescimento e Maturação

Outro efeito importante do hormônio tireóideo é promover o crescimento e a maturação. Uma quantidade pequena, mas crucial, de hormônio tireóideo atravessa a placenta e o eixo tireóideo fetal torna-se funcional no meio da gestação. Os hormônios da tireoide são importantíssimos para o desenvolvimento neurológico normal e a formação apropriada dos ossos no feto. Em bebês, quantidades insuficientes de hormônios da tireoide fetal causam cretinismo, caracterizado por retardo mental irreversível e estatura pequena (veja adiante).

Efeitos nos Ossos, Tecidos Duros e Derme

O hormônio tireóideo estimula a ossificação endocondral, o crescimento ósseo linear e a maturação dos centros epifisários ósseos. O T_3 aumenta a maturação e a atividade dos condrócitos na placa de crescimento cartilaginosa, em parte pelo aumento da produção e ação de fatores de crescimento locais. Embora o hormônio tireóideo não seja necessário para o crescimento linear até após o nascimento, é essencial para a maturação normal dos centros de crescimento nos ossos de fetos em desenvolvimento. O T_3 também estimula a remodelação óssea em adultos.

O desenvolvimento e erupção progressivos dos dentes dependem do hormônio tireóideo, bem como o ciclo normal de crescimento e maturação da epiderme, seus folículos capilares e unhas. Os processos de degradação normal nessas estruturas e no tecido tegumentar também são estimulados pelo hormônio da tireoide. Desta maneira, tanto quantidades elevadas quanto reduzidas de hormônio tireóideo podem levar à perda de cabelo e formação anormal das unhas.

O hormônio tireóideo altera a estrutura do tecido subcutâneo pela inibição da síntese e aumento da degradação dos mucopolissacarídeos (glicosaminoglicanos) e fibronectina no tecido conjuntivo extracelular.

Efeitos no Sistema Nervoso

O hormônio tireóideo regula a velocidade e o ritmo do desenvolvimento do sistema nervoso central. A deficiência de hormônio tireóideo, no útero e no início da infância, diminui o crescimento do córtex cerebral e cerebelar, a proliferação dos axônios e a ramificação dos dendritos, assim como a sinaptogênese, mielinização e migração celular. Danos cerebrais irreversíveis são consequências da falta de reconhecimento e tratamento da deficiência de hormônio tireóideo imediatamente após o nascimento. Os defeitos estruturais descritos são acompanhados por anormalidades bioquímicas. Níveis diminuídos de hormônio tireóideo reduzem o tamanho das células, o conteúdo de proteínas. RNA e proteínas associadas a microtúbulos e tubulinas, o conteúdo proteico e lipídico da mielina, a produção local de fatores críticos de crescimento e a taxa de síntese de proteínas.

O hormônio tireóideo também aumenta a vivacidade, o estado de alerta, a resposta a vários estímulos, a audição, a consciência de fome, a memória e a capacidade de aprendizagem; além do fato de o tônus emocional normal depender da disponibilidade adequada de hormônio da tireoide. Além disso, a velocidade e amplitude dos reflexos nervosos periféricos são aumentadas pelo hormônio da tireoide, bem como a motilidade do trato gastrointestinal.

Efeitos nos Órgãos Reprodutores e Glândulas Endócrinas

Os hormônios da tireoide desempenham um importante papel permissivo na regulação da função reprodutiva, tanto em homens como em mulheres. O ciclo ovariano normal de desenvolvimento e maturação folicular, e ovulação, o processo testicular homólogo de espermatogênese, e a manutenção de uma gravidez saudável são todos interrompidos por alterações significativas nos níveis de hormônios da tireoide. Em parte, esses efeitos deletérios podem ser causados por alterações no metabolismo ou disponibilidade dos hormônios esteroides. Por exemplo, o hormônio tireóideo estimula a síntese hepática e libera a globulina ligadora de esteroides sexuais.

O hormônio tireóideo também tem efeitos significativos sobre outros componentes do sistema endócrino. A produção pituitária do hormônio do crescimento é aumentada pelo hormônio da tireoide, enquanto que a da prolactina é diminuída. A secreção adrenocortical de cortisol (Capítulo 42) bem como a depuração desse hormônio são estimulados, mas os níveis de cortisol livre no plasma permanecem normais. A relação entre estrogênio e androgênio (Capítulo 43) é aumentada em homens (nos quais pode ocorrer crescimento de seios, nos casos de hipertireoidismo). A diminuição da produção tanto do hormônio paratireóideo quanto de 1,25-$(OH)_2$-vitamina D são consequências compensatórias do efeito do hormônio tireóideo sobre a reabsorção óssea (Capítulo 39).

O tamanho do rim, o fluxo plasmático renal, a taxa de filtração glomerular e a taxa de transporte de várias substâncias também são aumentadas pelo hormônio da tireoide.

Mecanismos de Ação dos Hormônios da Tireoide

T_4 e T_3 livres entram na célula por um processo mediado por um transportador e dependente de energia. O transporte de T_4 é limitante para a produção intracelular de T_3. No interior da célula, a maioria, se não todo o T_4 é convertido em T_3 (ou rT_3). Muitas, mas nem todas, as ações do T_3 são mediadas por sua ligação a um dos membros da **família dos receptores de hormônio tireóideo** (**TR,** *thyroid hormone receptor*) (Fig. 41-10, *A*). A família TR pertence à superfamília dos receptores nucleares que agem como fatores reguladores da transcrição (ver também Capítulos 3 e 39).

REGULAÇÃO DA FUNÇÃO DA TIREOIDE

O mais importante regulador da função e crescimento da glândula tireoide é o eixo pituitário-hipotalâmico: **hormônio de liberação de tireotrofina (TRH)—tireotrofina ou hormônio tireoestimulante (TSH)** (Capítulo 40, Fig. 40-13). O TSH estimula cada aspecto da função da tireoide. O TSH tem ações imediatas, intermediárias e de longa duração sobre o epitélio da tireoide. As ações imediatas do TSH incluem a indução da extensão de pseudópodos, endocitose de coloide e a formação

NA CLÍNICA

Hipotireoidismo refere-se à produção insuficiente de hormônios da tireoide e pode ocorrer como uma doença endócrina primária, secundária ou terciária (Capítulo 40). No hipotireoidismo primário, os níveis de T_3 e T_4 são anormalmente baixos e o TSH é alto (ver adiante). No hipotireoidismo secundário e terciário os hormônios da tireoide e o TSH estão diminuídos. A resposta dos níveis de TSH ao TRH sintético pode ser utilizada para distinguir entre a doença pituitária e a hipotalâmica.

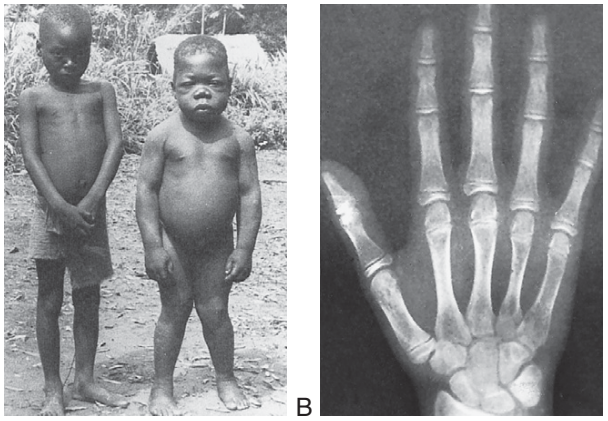
O hipotireoidismo que acomete os fetos ou ocorre no início da infância leva ao **cretinismo.** Indivíduos afetados apresentam retardamento mental grave, baixa estatura com desenvolvimento esquelético incompleto, características faciais grosseiras e língua protusa. A causa mais comum de hipotireoidismo em crianças é a deficiência de iodeto. O iodeto não é abundante no meio ambiente e a deficiência de iodeto é a causa mais comum de hipotireoidismo em certas regiões montanhosas da América do Sul, África e Ásia. Essa forma trágica de **cretinismo endêmico** pode ser facilmente evitada por programas de saúde pública que adicionem iodeto ao sal de cozinha ou que forneçam anualmente injeções de uma preparação de iodeto que seja lentamente absorvida. Os **defeitos congênitos** são causas menos comuns de hipotireoidismo neonatal ou infantil. Em muitos casos, a glândula tireoide simplesmente não está desenvolvida **(disgenesia da glândula tireoide).** Causas menos frequentes de hipotireoidismo infantil são mutações nos genes envolvidos na produção dos hormônios da tireoide (p. ex., genes para NIS, TPO, tireoglobulina e pendrina) e anticorpos bloqueadores do receptor para TSH. A gravidade das alterações neurológicas e esqueléticas está intimamente relacionada ao tempo de diagnóstico e à terapia de reposição do hormônio tireóideo (T_4), sendo que o tratamento rápido resulta em um QI normal e déficits neurológicos sutis. Bebês com hipotireoidismo parecem normais ao nascimento devido aos hormônios tireóideos maternos. Entretanto, em áreas geográficas com deficiência endêmica de iodeto, até a mãe pode apresentar certo grau de hipotireoidismo, sendo, portanto, incapaz de compensar as alterações do feto. De maneira alternativa, o hipotireoidismo materno pode causar retardo mental discreto em fetos eutireóideos. A **triagem neonatal** (determinação dos níveis de T_4 ou TSH) tem desempenhado um papel importante na prevenção de cretinismo grave. Caso o hipotireoidismo ao nascimento não seja tratado em um período de 2 a 4 semanas, o sistema nervoso central não amadurecerá normalmente durante o primeiro ano de vida. Marcos do desenvolvimento, tais como sentar, permanecer de pé e andar estarão atrasados e pode haver um retardo mental grave irreversível.

O hipotireoidismo em adultos que não apresentam deficiência de iodeto pode frequentemente resultar de atrofia idiopática da glândula, que se considera seja precedido por uma reação inflamatória autoimune crônica. Nesta forma de **tireoidite linfocítica (doença de Hashimoto),** os anticorpos produzidos podem bloquear a síntese hormonal ou o crescimento da glândula tireoide ou podem ser citotóxicos. Outras causas de hipotireoidismo incluem causas iatrogênicas (p. ex., danos radioquímicos ou remoção cirúrgica para tratamento de hipertireoidismo), bócio nodular e doença pituitária ou hipotalâmica.

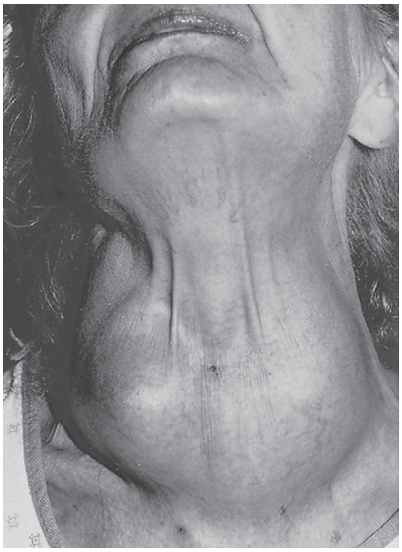
A imagem clínica do hipotireoidismo em adultos é, em muitos aspectos, o oposto exato do observado no hipertireoidismo. A taxa metabólica menor que a normal leva um ganho de peso sem um apreciável aumento no consumo de calorias. A termogênese diminuída reduz a temperatura corpórea e causa intolerância ao frio, diminuição da sudorese e pele seca. A atividade adrenérgica está diminuída e, portanto, pode ocorrer bradicardia. Movimentos, fala e raciocínio são todos mais lentos e ocorre letargia, sonolência e abaixamento das pálpebras (ptose). Um acúmulo de mucopolissacarídeos — matriz extracelular — em tecidos também causa um acúmulo de fluido. Este **mixedema** não depressível produz rosto inchado; aumento da língua; rouquidão; rigidez das articulações; efusões nos espaços pleural, pericárdico e peritoneal; e pressão sobre os nervos periféricos e craniais, enredados pelo excesso de substância matricial, como consequência da disfunção tireóidea. Constipação, perda de cabelo, disfunção menstrual e anemia são outros sinais. Em adultos, com deficiência de hormônio da tireoide, a tomografia de emissão de pósitrons mostra é redução generalizada do fluxo sanguíneo cerebral e do metabolismo da glicose. Essa anormalidade pode explicar o retardo psicomotor e a depressão que afeta os indivíduos hipotireóideos.

A terapia de reposição com T_4 é curativa em adultos; o T_3 não é necessário porque esse será gerado por via intracelular do T_4 administrado. Além disso, a administração de T_3 resulta em níveis plasmáticos de T_3 não fisiológicos.

de gotículas de coloide no citoplasma, que representam tireoglobulina dentro das vesículas endocíticas (Fig. 41-7). Logo depois aumentam a captação de iodeto e a atividade do TPO. Ao mesmo tempo, o TSH também estimula a entrada de glicose para a via da hexose monofosfato, que gera NADPH que é necessário para a reação da peroxidase. Além disto, o TSH estimula a proteólise da tireoglobulina e libera T_4 e T_3 da glândula. Efeitos intermediários do TSH sobre a glândula ocorrem após horas ou dias e envolvem a síntese de proteínas e a expressão de numerosos genes, incluindo aqueles que codificam NIS, tireoglobulina, TPO e a megalina. A estimulação prolongada de TSH leva a efeitos de longa duração: hipertrofia e hiperplasia das células foliculares. Os capilares proliferam e o fluxo de sangue na tireoide aumenta. Essas ações, que são a base dos efeitos de crescimento promovidos pelo TSH sobre a glândula, são coadjuvadas pela produção local de fatores de crescimento. Um crescimento perceptível da glândula tireoide é denominado bócio (Fig. 41-11). Uma



● **Figura 41-10.** **A,** Criança normal com 6 anos de idade (*esquerda*) e uma criança com hipotireoidismo congênito, com 17 anos de idade (*direita*), ambas da mesma aldeia localizada em uma área endêmica de cretinismo. Observe principalmente a baixa estatura, obesidade, pernas malformadas e a expressão estupidificada da criança hipotireóidea, mentalmente retardada. Outros aspectos são o abdômen proeminente, nariz achatado, mandíbula hipoplástica, pele seca e descamativa, puberdade atrasada e fraqueza muscular. (De Delange FM. In Braverman LE, Utiger RS [eds]: Werner and Ingbar's the Thyroid, 7th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996.) Imagens radiográficas da mão de uma criança normal de 13 anos de idade **(B)** e de uma criança com hipotireoidismo da mesma idade **(C).** Veja que a criança com hipotireoidismo apresenta um atraso acentuado no desenvolvimento dos ossos curtos das mãos, do núcleo de crescimento nas duas extremidades das falanges e do núcleo de crescimento da porção distal do rádio. (**B,** De Tanner JM et al: Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method). New York, Academic Press, 1975; **C,** de Andersen HJ. In Gardner LI [ed]: Endocrine and Genetic Diseases of Childhood and Adolescence. Philadelphia, Saunders, 1975.)



● **Figura 41-11.** A glândula tireoide está localizada na porção anterior do pescoço, onde é facilmente visualizada e palpada quando aumentada (bócio).

forma de bócio é devida à falta de iodeto adequado na dieta, que resulta em baixos níveis de hormônio tireóideo e níveis altos de TSH.

A regulação da secreção do hormônio tireóideo pelo TSH está sob controle de uma sensível retroalimentação negativa (Capítulo 40). Os hormônios da tireoide circulantes agem sobre a glândula pituitária para diminuir a secreção de TSH, inicialmente por reprimir a expressão do gene da subunidade β do TSH. A glândula pituitária expressa a desiodase tipo 2, de alta afinidade. Desta maneira, pequenas alterações no T_4 livre no sangue resultam em alterações significativas no T_3 intracelular do tireotrofo pituitário. Como a variação diurna na secreção de TSH é pequena, a secreção de hormônio tireóideo e as suas concentrações plasmáticas são relativamente constantes. Ocorrem apenas pequenos aumentos noturnos na secreção de TSH e na liberação de T_4. Os hormônios da tireoide também estabelecem *feedback* com os neurônios secretores de TRH. Nesses neurônios, o T_3 inibe a expressão do gene pré-pro-TRH. Outro importante regulador da função da glândula tireoide é o próprio iodeto, que tem uma ação bifásica. Em níveis relativamente baixos de entrada de iodeto, a taxa de síntese de hormônio tireóideo está diretamente relacionada à disponibilidade de iodeto. Entretanto, se a ingestão de iodeto excede 2 mg/dia, a concentração intraglandular de iodeto alcança um nível que suprime a atividade da NADPH-oxidase e dos genes NIS e TPO e, consequentemente, o mecanismo da biossíntese hormonal. Este fenômeno de autorregulação é conhecido como **efeito Wolff-Chaikoff.** Como o nível de iodeto intratireóideo diminui subsequentemente, assim, os genes NIS e TPO não mais são reprimidos e a produção do hormônio tireóideo volta ao normal. Em condições pouco comuns, a inibição da síntese hormonal pelo iodeto pode ser grande o suficiente para induzir uma deficiência de hormônio tireóideo. A redução temporária na síntese do hormônio pelo excesso de iodeto pode, também, ser usada terapeuticamente nos casos de hipertireoidismo.

Os hormônios da tireoide aumentam a utilização do O_2, o gasto de energia e a produção de calor. Portanto, é lógico esperar que a disponibilidade do hormônio ativo da tireoide se correlacione com mudanças no *status* calórico e térmico do organismo. De fato, a ingestão de excesso de calorias, particularmente de carboidratos, aumenta a produção e a concentração plasmática de

NO NÍVEL CELULAR

Em humanos há dois tipos de genes TR que codificam os receptores nucleares clássicos dos hormônios tireóideos, **THRA** e **THRB**, localizados nos cromossomos 17 e 3, respectivamente. O THRA codifica **TR**α, que por processamento alternativo dá origem a duas isoformas principais. **$TR_{\alpha-1}$** é um TR autêntico, enquanto a outra isoforma não liga T_3. O THRB codifica para **$TR_{\beta-1}$** e **$TR_{\beta-2}$**, ambos apresentam alta afinidade por T_3. $TR_{\beta-1}$ e $TR_{\alpha-1}$ têm ampla distribuição tecidual. $TR_{\alpha-1}$ é especialmente expresso na musculatura cardíaca e esquelética sendo o TR dominante que transduz a ação do hormônio tireóideo sobre o coração. Em contraste, $TR_{\beta-1}$ é mais expresso no cérebro, fígado e rins. A expressão de $TR_{\beta-2}$ é restrita à pituitária e a áreas críticas do hipotálamo, bem como cóclea e retina. O T_3 ligado ao $TR_{\beta-2}$ é responsável pela inibição da expressão do gene pré-pró-TRH nos neurônios paraventriculares do hipotálamo e da subunidade β do gene TSH nos tireotrofos da pituitária. Assim, os efeitos da retroalimentação negativa do hormônio tireóideo sobre a secreção de TRH e TSH são basicamente mediados pelo $TR_{\beta-2}$. O T_3 também diminui a expressão gênica do $TR_{\beta-2}$ na glândula pituitária.

A forma não ligada do dímero TR-RXR interage com várias proteínas co-repressoras, incluindo **NCoR, SMRT** e **Alien.** Quando ocorre a ligação do hormônio, os co-repressores são liberados e os co-ativadores são "recrutados" para o complexo hormônio-receptor. As duas principais proteínas co-ativadoras são: a **família SRC** (SRC-1, SRC-2 e SRC-3) e o **complexo DRIP-TRAP.**

Um entendimento dos subtipos TR e da sua expressão tecidual é mais que de interesse acadêmico, pois genes inativantes têm sido identificados como causas de síndromes clínicas caracterizadas pela **resistência ao hormônio tireóideo (síndrome RTH).** As mutações mais comuns ocorrem no subtipo $TR_{\beta-2}$. Nesses pacientes há uma retroalimentação negativa incompleta do hormônio tireóideo no nível hipotalâmico-pituitário. Assim, os níveis de T_4 estão elevados, mas o TSH não é suprimido. Quando a resistência é apenas no nível hipotalâmico-pituitário, o paciente pode exibir sinais de hipertireoidismo, devido aos efeitos excessivos dos altos níveis de hormônio tireóideo sobre o tecido periférico, particularmente sobre o coração por meio do $TR_{\alpha-1}$. Esses indivíduos têm sinais clínicos como bócio, baixa estatura, peso diminuído, taquicardia, perda de audição, visão monocromática e QI diminuído.

T_3, bem como a taxa metabólica do indivíduo, enquanto jejuns prolongados levam a diminuições correspondentes. Como a maior parte do T_3 se origina do T_4 circulante (Tabela 41-1), os mecanismos periféricos são importantes mediadores dessas mudanças. Entretanto, a inanição também diminui, gradualmente, os níveis de T_4 em humanos.

NA CLÍNICA

A **doença de Graves** é a forma mais comum de **hipertireoidismo.** Essa doença ocorre frequentemente entre os 20 e 50 anos de idade e é 10 vezes mais comum em mulheres do que em homens. A doença de Graves é uma alteração autoimune, na qual autoanticorpos são produzidos contra o receptor de TSH. A natureza dos autoanticorpos específicos depende dos epítopos com os quais os autoanticorpos interagem. O tipo mais crítico é denominado **imunoglobulina estimulante da tireoide** (**TSI,** *thyroid-stimulating immunoglobulin*). O hipertireoidismo é muitas vezes acompanhado por um bócio difuso, decorrente da hiperplasia e hipertrofia da glândula. As células epiteliais foliculares tornam-se células colunares altas e se observa coloide com periferia irregular (imagens de saca-bocado) indicativo de *turnover* rápido.

O quadro clínico primário observado na doença de Graves é a **tireotoxicose** — resultante de quantidades excessivas de hormônio tireóideo nos tecidos e sangue. Um paciente com tireotoxicose tem um dos quadros mais impressionantes que pode ser observado na clínica médica. O grande aumento na taxa metabólica é acompanhado pela combinação, muito característica, de perda de peso apesar de elevado consumo de alimentos. A produção elevada de calor causa desconforto em ambientes quentes, sudorese excessiva e aumento da ingestão de água. A atividade adrenérgica elevada é manifestada pela rápida frequência cardíaca, hipercinese, tremor, nervosismo e olhos arregalados e protusos. A fraqueza é resultante da perda de massa muscular e da diminuição da capacidade funcional muscular. Outros sintomas incluem: estado emocional instável, perda do fôlego durante exercícios e dificuldade de deglutição ou de respiração devido à compressão do esôfago ou traqueia pelo aumento do tamanho da glândula (bócio). O sinal cardiovascular mais comum é a taquicardia sinusal. Ocorre um aumento no débito cardíaco associado a uma maior amplitude de pulso, secundária ao efeito inotrópico associado ao decréscimo na resistência vascular. O principal sinal clínico da doença de Graves é a **exoftalmia** (profusão anormal do globo ocular) e **edema periorbital,** resultantes do reconhecimento de epítopos das células orbitais (provavelmente fibroblastos) pelos anticorpos antirreceptor de TSH. A doença de Graves é diagnosticada por níveis séricos elevados de T_4 e T_3 livres e totais (*i. e.*, tireotoxicose) e pelos sinais clínicos de bócio e oftalmopatia. Na maioria dos casos, a captação de iodo ou pertecnetato pela tireoide é excessiva e difusa. Os níveis séricos de TSH estão baixos devido à inibição de hipotálamo e pituitária pelos altos níveis de T_4 e T_3. Testes que identificam níveis de TSH e a presença de TSI circulante podem auxiliar a distinguir a doença de Graves (uma alteração endócrina primária) de um raro adenoma dos tireotrofos pituitários (uma alteração endócrina secundária). Esta última condição gera níveis elevados de TSH, os quais não são acompanhados por TSI.

Em geral, o tratamento da doença de Graves é realizado pela remoção do tecido tireóideo, seguido por uma terapia com T_4 por toda a vida. O tecido tireóideo pode ser removido por meio da radiação do ^{131}I ou por cirurgia. A remoção cirúrgica da glândula raramente, mas potencialmente, precipita a liberação maciça de hormônios que causam uma **crise tireotóxica,** que causa morte em 30% dos pacientes, principalmente como resultado de insuficiência cardíaca e arritmia. Uma alternativa à remoção cirúrgica do tecido tireóideo é a administração de **drogas antitireóideas** que inibem a atividade TPO.

CONCEITOS-CHAVE

1. A glândula tireoide localiza-se na região ventral do pescoço e é composta por um lobo direito e um esquerdo, ântero-laterais à traqueia, os quais se conectam por um istmo.
2. A glândula tireoide é a fonte de tetraiodotironina (tiroxina, T_4) e tri-iodotironina (T_3).
3. A unidade endócrina básica na glândula é um folículo que consiste de uma camada única, esférica de células epiteliais que rodeiam um lúmen central que contém coloide e hormônios armazenados.
4. O iodeto é captado do plasma para o interior das células tireóideas por um co-transportador de sódio/iodeto localizado na membrana basolateral das células.
5. T_4 e T_3 são sintetizados da tirosina e iodeto pelo complexo enzimático tireoperoxidase. A tirosina está incorporada por ligações peptídicas à proteína tireoglobulina. Após a iodação, duas moléculas de iodotirosina são acopladas para formar as iodotironinas.
6. Para a secreção de T_4 e T_3 armazenados é necessária a recuperação da tireoglobulina do lúmen folicular por endocitose. O iodeto é conservado pela reciclagem de moléculas de iodotirosina da tireoglobulina que não se acoplaram, suportando a síntese hormonal.
7. Mais do que 99,5% de T_4 e T_3 circulantes ligam-se às seguintes proteínas: globulina ligadora da tiroxina (TBG), transtiretina e albumina. Apenas as frações livres de T_4 e T_3 são biologicamente ativas.
8. T_4 funciona basicamente como um pró-hormônio, cuja funcionalidade é regulada por três tipos de desiodases. A monodesiodação do anel externo origina 75% da produção diária de T_3, o principal hormônio ativo. De maneira alternativa, a monodesiodação do anel interno produz o T_3 reverso, que é inativo biologicamente. As proporções de T_4 que originam T_3 e T_3 reverso regulam a disponibilidade de hormônio tireóideo ativo.
9. T_3 e, muito menos, T_4 ligam-se a subtipos de receptores de hormônio tireóideo (TR) ligados a elementos regulatórios tireóideos (TREs) nas moléculas-alvo de DNA. Como resultado, a indução ou repressão da expressão gênica aumenta ou diminui um grande número de enzimas, bem como proteínas estruturais e funcionais.
10. O hormônio da tireoide aumenta e é o maior regulador da taxa de metabolismo basal. Importantes ações adicionais do hormônio tireóideo são os aumentos da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da ventilação pulmonar, e diminuição da resistência periférica. O aumento correspondente na produção de calor leva a um aumento da sudorese. A mobilização do substrato e a eliminação dos produtos metabólicos aumentam.
11. Outros efeitos do hormônio tireóideo sobre os sistemas nervoso central e esquelético são cruciais para um crescimento e desenvolvimento normais. Na ausência do hormônio, o desenvolvimento do cérebro é retardado e ocorre cretinismo. A estatura diminui e os ossos não maturam. Em adultos, o hormônio tireóideo aumenta a taxa de reabsorção óssea e a degradação da pele e cabelo.
12. A tireotrofina (TSH) age sobre a glândula tireoide por meio do seu receptor de membrana plasmática e AMPc para estimular todas as etapas de produção de T_4 e T_3. Estas etapas incluem a captação de iodeto, iodação e acoplamento, e recuperação da tireoglobulina. O TSH também estimula a oxidação da glicose, a síntese de proteínas e o crescimento de células epiteliais.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Glândula Suprarrenal

Nos adultos as glândulas suprarrenais surgem com estruturas endócrinas bastante complexas que produzem duas classes de hormônios, estruturalmente distintos: esteroides e catecolaminas. A catecolamina **epinefrina** atua na resposta rápida em situações de estresse, tais como hipoglicemia e exercícios para regular múltiplos parâmetros fisiológicos, incluindo o metabolismo energético e a resposta cardíaca. O estresse é, também, um secretagogo importante do hormônio atuação mais prolongada, chamado **cortisol,** que regula a utilização da glicose, a homeostase inflamatória e imune, além de numerosos outros processos. Além disso, as glândulas suprarrenais regulam a homeostase do sal e do volume por meio de um esteroide denominado **aldosterona.** Finalmente, a glândula adrenal secreta grandes quantidades do precursor androgênico **sulfato de de-hidroepiandrosterona (DHAS),** que desempenha um papel importante na síntese feto-placentar de estrogênio e é um substrato para síntese de androgênio periférico nas mulheres.

ANATOMIA

As **glândulas suprarrenal** são estruturas bilaterais localizadas imediatamente acima dos rins (*ad*, perto; *renal*, rins) (Fig. 42-1). São conhecidas como **glândulas suprarrenais,** por se situarem no polo superior de cada rim. As glândulas adrenais são similares às glândulas pituitárias, pois ambas são derivadas tanto do tecido neural quanto de tecido epitelial (ou semelhante ao epitelial). A porção externa da glândula adrenal, conhecida com **córtex suprarrenal** (Fig. 42-2), desenvolve-se de células mesodérmicas, na vizinhança do polo superior do rim em desenvolvimento. Estas células formam cordões de células endócrinas epiteliais que se desenvolvem em células esteroidogênicas (Capítulo 37). Nos adultos, o córtex adrenal é composto de três zonas — a **zona glomerulosa,** a **zona fasciculada** e a **zona reticular** — que produzem mineralocorticoides, glicorticoides e androgênios adrenais, respectivamente (Fig. 42-2, *B*).

Logo depois da formação do córtex, as células derivadas da crista neural associadas aos gânglios simpáticos, denominadas **células cromafins,** migram para dentro do córtex e são encapsuladas pelas células corticais. Assim, as células cromafins estabelecem a porção interna da glândula adrenal, que é denominada **medula suprarrenal** (Fig. 42-2). As células cromafins da medula adrenal têm o potencial de se desenvolver em neurônios simpáticos pós-ganglionares são inervadas por neurônios simpáticos colinérgicos pré-simpáticos e podem sintetizar o neurotransmissor da classe das catecolaminas **norepinefrina,** da tirosina. A enzima feniletanolamina *N*-metil transferase adiciona um grupo metil à norepinefrina para produzir o hormônio catecolamina **epinefrina,** que é o produto hormonal principal da medula adrenal (Fig. 42-2, *B*).

MEDULA SUPRARRENAL

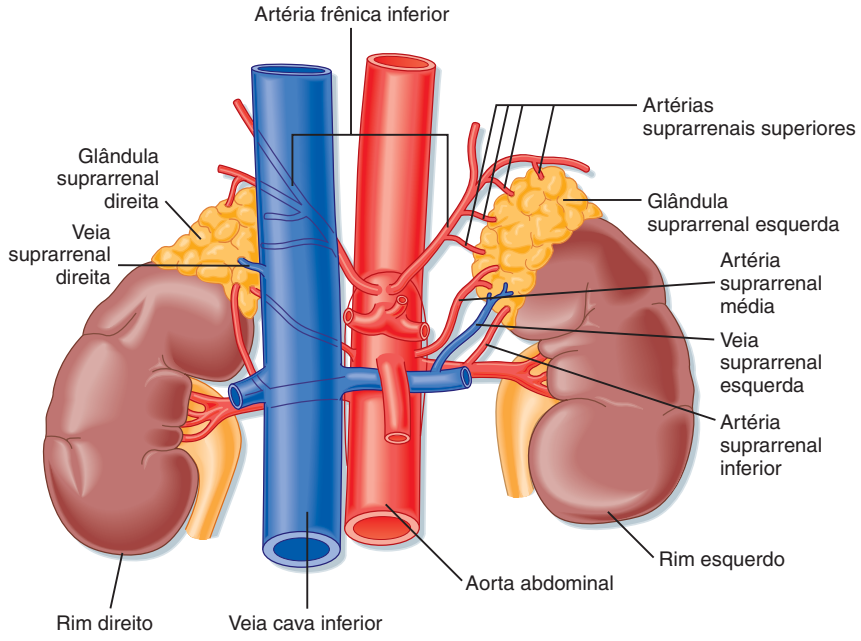
Ao invés de ser secretadas próximas ao órgão-alvo e atuar como neurotransmissores, as catecolaminas adrenomedulares são secretadas no sangue e atuam como hormônios. Cerca de 80% das células da medula adrenal secretam epinefrina e os 20% restantes secretam norepinefrina. Apesar de a epinefrina circulante ser totalmente derivada da medula adrenal, somente cerca de 30% da norepinefrina vem da medula. Os 70% restantes são liberados pelos terminais nervosos pós-ganglionares simpáticos e se difundem no sistema vascular. Como a medula adrenal não é a única produtora de catecolaminas, este tecido não é essencial à vida.

Síntese de Epinefrina

Os passos enzimáticos da síntese da epinefrina podem ser observados na Figura 42-4. A síntese começa com o transporte do aminoácido **tirosina** para dentro do citoplasma da célula cromafim e subsequente hidroxilação da tirosina pela **tirosina hidroxilase,** a enzima limitante da produção de **di-hidroxifenilalanina (DOPA).** O composto DOPA é convertido em **dopamina** por uma enzima citoplasmática, a aminoácido aromático decarboxilase, e é então transportada para dentro de uma vesícula de secreção (também chamada de **grânulo cromafim**). Dentro do grânulo, a dopamina é totalmente convertida em norepinefrina pela enzima dopamina β-hidroxilase. Na maioria das células adrenomedulares, praticamente toda norepinefrina difunde-se do grânulo cromafim, por um sistema de transporte facilitado, e é metilada pela enzima citoplasmática feniletanolamina-*N*-metiltransferase originando epinefrina. A epinefrina é, então, transportada de volta para o grânulo.

A secreção da epinefrina e norepinefrina da medula adrenal é regulada, principalmente, pela sinalização simpática descendente, em resposta a várias formas de estresse, incluindo exercícios, hipoglicemia e hipovolemia hemorrágica (Fig. 42-5). Os centros autonômicos primários que iniciam a resposta simpática encontram-se no hipotálamo e no tronco encefálico, e recebem informações do córtex cerebral, do sistema límbico e de outras regiões do hipotálamo e tronco encefálico.

O sinal químico para a secreção da catecolamina pela medula adrenal é a **acetilcolina (ACh),** secretada pelos **neurônios pré-ganglionares simpáticos** e se liga a **receptores nicotínicos** nas células cromafins (Fig. 42-5). A ACh aumenta a atividade da enzima limitante, tirosina hidroxilase, nas células cromafins (Fig. 42-4); também aumenta a atividade da dopamina β-hidroxilase e esti-



● **Figura 42-1.** As glândulas adrenais estão localizadas nos polos superiores dos rins e recebem um rico aporte de sangue arterial das artérias suprarrenais inferior, média e superior. As glândulas adrenais são drenadas por uma veia suprarrenal. (Modificada de Drake RL et al: Gray's Anatomy for Students. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.)

NO NÍVEL CELULAR

A alta concentração local de cortisol na medula é mantida pela configuração vascular dentro da glândula adrenal. A cápsula externa, de tecido conjuntivo, da glândula adrenal é penetrada por um rico suprimento arterial vindo de três ramos arteriais principais (*i. e.*, as artérias suprarrenais inferior, média e superior; Fig. 42-1). Essas artérias dão origem a dois tipos de vasos sanguíneos que carregam sangue do córtex para a medula (Fig. 42-3): (1) arteríolas medulares, relativamente escassas, que fornecem sangue ricamente carregado de oxigênio e nutrientes diretamente para as células cromafins medulares e (2) sinusoides corticais, relativamente numerosos, dentro dos quais as células corticais secretam hormônios esteroides (incluindo o cortisol). Os dois tipos de vasos fundem-se para dar origem ao plexo medular de vasos, que, finalmente, terminam em uma veia suprarrenal. Assim, a secreção do córtex adrenal é filtrada através das células cromafins e as banha com altas concentrações de cortisol antes de deixar a glândula e entrar na veia cava inferior. O cortisol inibe a diferenciação neuronal das células medulares, de tal forma que não formam dendritos e axônios. Além disso, o cortisol induz a expressão da **enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferase (PNMT),** que converte norepinefrina em epinefrina (Fig. 42-4). Camundongos knockout para receptores glicocorticoides (ver adiante) apresentam um córtex aumentado, mas o tamanho da medula é diminuído e a atividade da PNMT é indetectável.

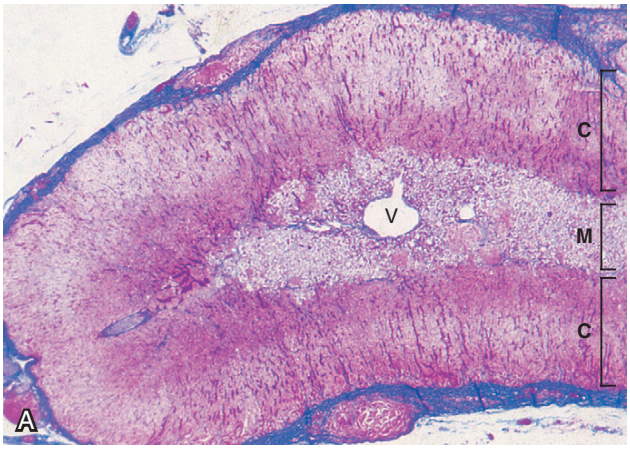
mula a exocitose dos grânulos cromafins. A síntese da epinefrina e da norepinefrina está intimamente acoplada à sua secreção, assim, os níveis intracelulares das catecolaminas não se alteram significativamente, mesmo frente a mudanças da atividade simpática.

Mecanismo de Ação de Catecolaminas

Os receptores adrenérgicos são geralmente classificados em **receptores α e β-adrenérgicos,** com os receptores α-adrenérgicos sendo divididos em **receptores** α_1 e α_2 e os receptores β-adrenérgicos, em **receptores** β_1, β_2 e β_3 (Tabela 42-1). Estes receptores podem ser caracterizados de acordo com (1) a potência relativa de agonistas e antagonistas endógenos e farmacológicos. A epinefrina e a norepinefrina são potentes agonistas dos receptores α, β_1 e β_3, enquanto a norepinefrina é um agonista mais potente de receptores tipo β_2. Existe um grande número de agonistas e antagonistas adrenérgicos sintéticos, seletivos a não seletivos. (2) Os sinalizadores que ativam. Na Tabela 42-1 observam-se as principais vias sinalizadoras acopladas aos diferentes receptores adrenérgicos. Esta é uma supersimplificação, pois diferenças nas vias de sinalização de determinado receptor têm sido relacionadas à duração da exposição ao agonista e ao tipo de célula. (3) A localização e a densidade relativa dos receptores. Note-se que diferentes tipos de receptores predominam em diferentes tipos de tecidos. Por exemplo, apesar de ambos os receptores α e β serem expressos pelas células β das ilhotas pancreáticas, a resposta predominante a uma descarga simpática é mediada pelos receptores α_2.

Ações Fisiológicas das Catecolaminas Adrenomedulares

Pelo fato de a medula adrenal ser diretamente inervada pelo sistema nervoso autônomo, a resposta adrenomedular é muito rápida. Ademais, devido ao envolvimento de vários centros no sistema nervoso central (SNC), mais notavelmente o córtex cerebral, as respostas adrenomedulares podem preceder o princípio do estresse verdadeiro (*i. e.*, podem ser antecipadas) (Fig. 42-5). Em muitos casos, a resposta adrenomedular, que é primariamente de epinefrina, é coordenada com a atividade simpática, como determinada pela liberação de norepinefrina pelos neurônios pós-ganglionares simpáticos. Entretanto, alguns estímulos (p. ex., hipoglicemia) produzem uma



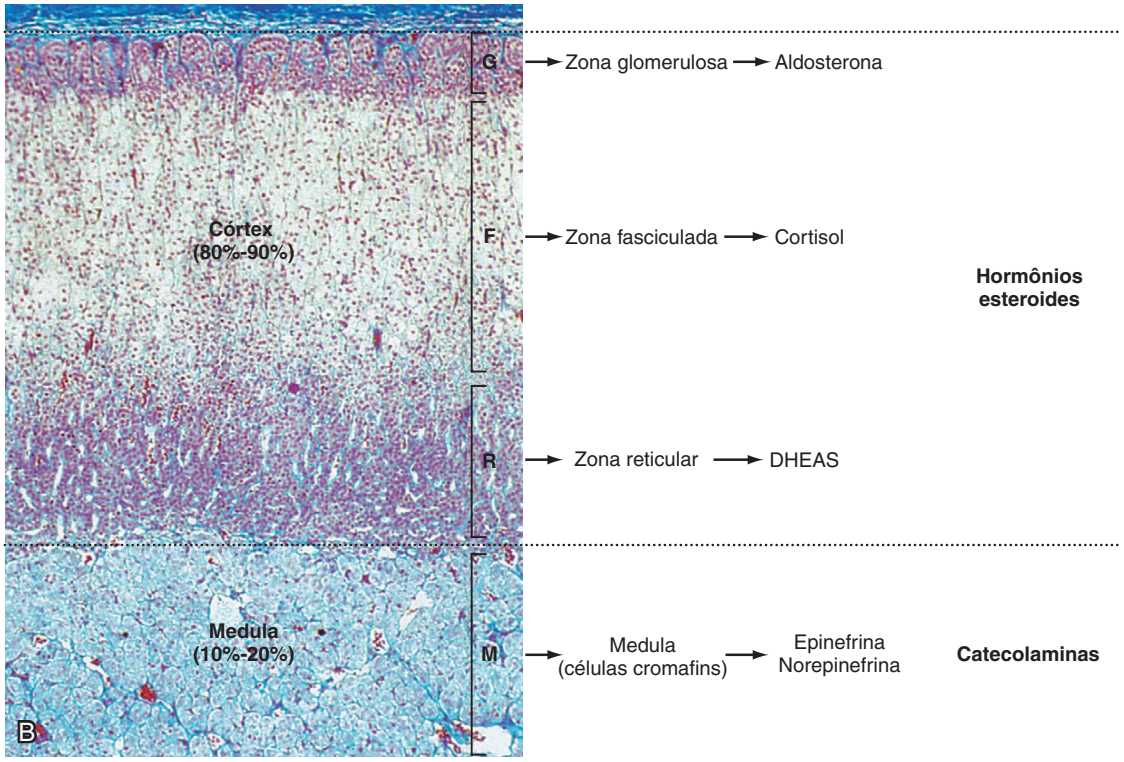
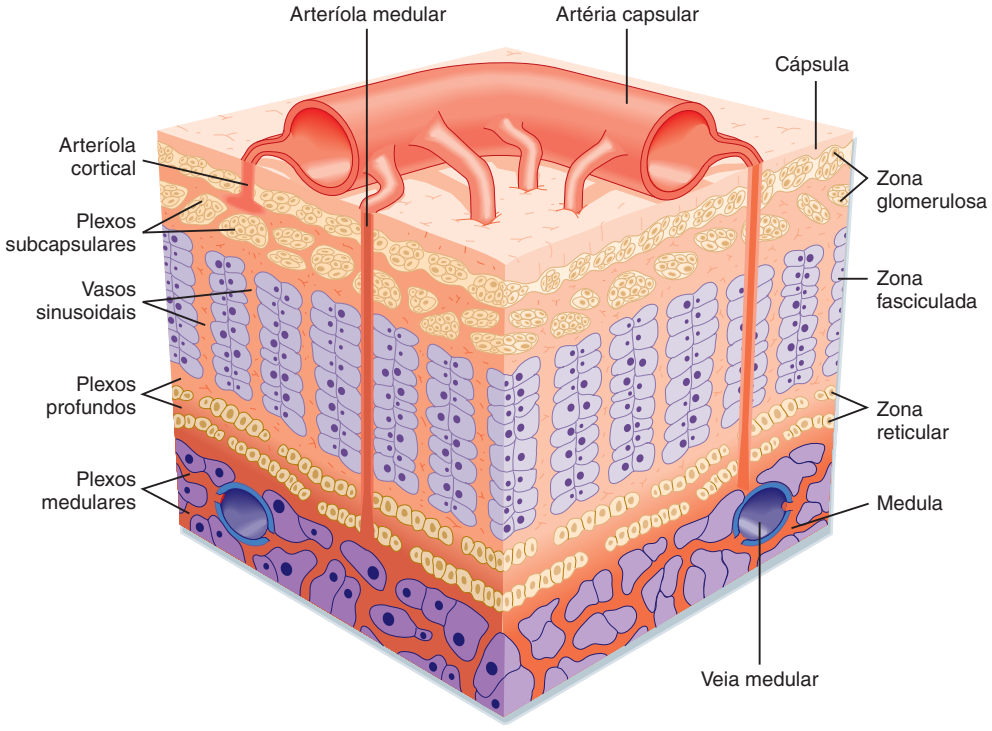


Figura 42-2. Histologia da glândula adrenal. **A,** Ampliação baixa ilustrando a parte externa, córtex (C) e a interna, medula (M; note a veia central [V]). **B,** Ampliação maior, ilustrando claramente o zoneamento do córtex. São identificadas as diferentes zonas e a função endócrina correspondente do córtex e da medula. (De Young B et al: Wheater's Functional Histology, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2006.)

Tabela 42-1 Receptores Adrenérgicos

Tipo de Receptor	Mecanismo Primário de Ação	Exemplos de Distribuição Tecidual	Exemplos de Ação
α_1	↑ IP_3 e Ca^{2+}, DAG	Terminais nervosos simpáticos pós-sinápticos	Aumento da contração da musculatura lisa vascular
α_2	↓ AMPc	Terminais nervosos simpáticos pré-sinápticos; célula beta das ilhotas pancreáticas	Inibição da liberação da norepinefrina; inibição da liberação de insulina
β_1	↑ AMPc	Coração	Aumento do débito cardíaco
β_2	↑AMPc	Fígado; musculatura lisa vascular, bronquíolos e útero	Aumento da produção hepática de glicose; diminuição da contração de vasos sanguíneos, bronquíolos e útero
β_3	↑AMPc	Fígado; tecido adiposo	Aumento da produção hepática da glicose; aumento da lipólise

DAG, diacilglicerol.



● **Figura 42-3.** Fluxo sanguíneo através da glândula adrenal. Artérias capsulares dão origem aos vasos sinusoidais que carreiam o sangue centripetamente através do córtex para a medula. (Modificado de Young B et al: Wheater's Functional Histology, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2006.)

● Tabela 42-2 Algumas Ações das Catecolaminas Hormonais

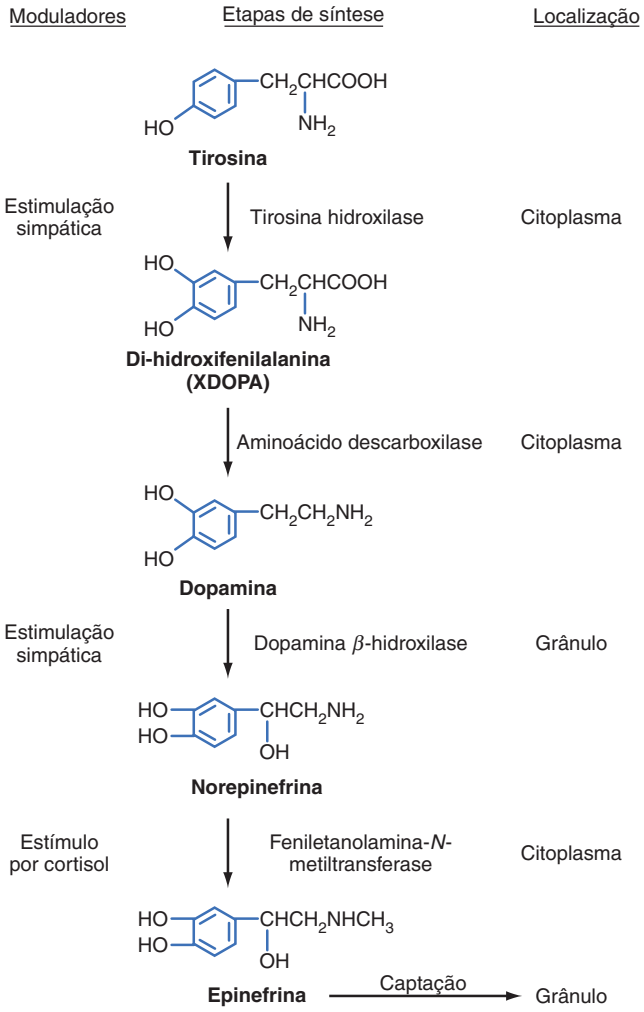
β: Epinefrina > Norepinefrina	α: Norepinefrina > Epinefrina
↑ Glicogenólise	↑ Gliconeogênese (α_1)
↑ Gliconeogênese (β_2)	↑ Glicogenólise (α_1)
↑ Lipólise (β_3) (β_2)	
↑ Termogênese (β_1)	
↓ Utilização de glicose	
↑ Secreção de insulina (β_2)	↓ Secreção de insulina (α_2)
↑ Secreção de glucagon (β_2)	
↑ Captação muscular de K^+ (β_2)	↑ Contratilidade cardíaca (α_1)
↑ Contratilidade cardíaca (β_1)	
↑ Frequência cardíaca (β_1)	
↑ Velocidade de condução (β_1) Dilatação arteriolar: ↓ PA (β_2) (músculo)	↑ Vasoconstrição arteriolar;
	↑ PA (α_1) (esplânnica, renal, cutânea, genital)
↑ Relaxamento muscular (β_2)	↑ Contração esfincteriana (α_1)
Gastrointestinal	Gastrointestinal
Urinário	Urinário
↑ Bronquial	↑ Agregação plaquetária (α_2)
	↑ Sudorese ("adrenérgica")
	↑ Dilatação das pupilas (α_1)

PA, pressão arterial.

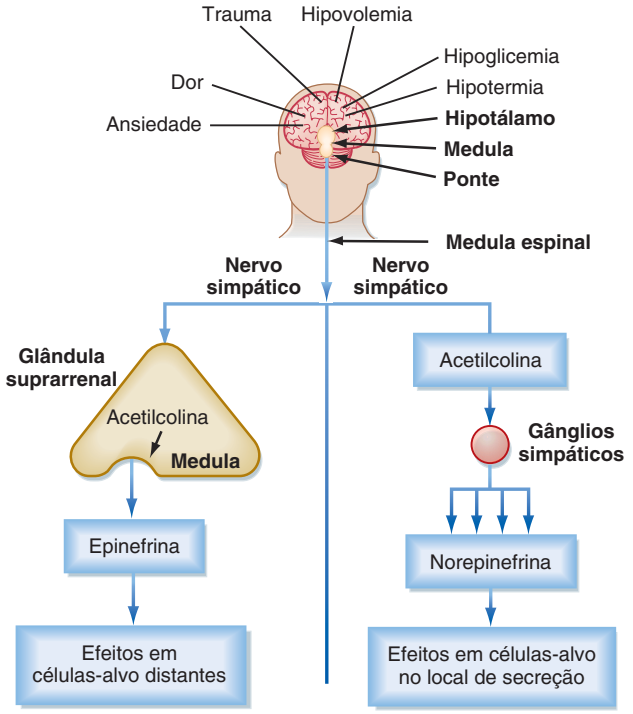
resposta adrenomedular mais forte que a da terminação nervosa simpática e vice-versa.

Muitos órgãos e tecidos são afetados pela resposta simpático-adrenal (Tabela 42-2). Um exemplo informativo dos principais papéis fisiológicos de catecolaminas é a resposta simpático-adrenal ao exercício. O exercício é similar à **resposta "luta ou fuga"**, mas sem o elemento subjetivo de medo, e envolve maior resposta adrenomedular (*i. e.*, função endócrina da epinefrina) do que uma resposta nervosa simpática (*i. e.*, função neurotransmissora da norepinefrina). O objetivo geral do sistema simpático-adrenal durante o exercício é responder à demanda energética aumentada dos músculos cardíaco e esquelético, enquanto é mantido. um suprimento suficiente de oxigênio e glicose para o cérebro. A resposta a exercícios inclui as seguintes ações fisiológicas principais da epinefrina (Fig. 42-6):

1. O fluxo sanguíneo aumentado para os músculos é obtido pela ação integrada da norepinefrina e epinefrina sobre o coração, veias e linfáticos, e nas arteríolas não musculares (p. ex., esplênicas) e musculares.
2. A epinefrina promove a glicogenólise no músculo. O músculo em exercício pode, também, utilizar os ácidos graxos livres (FFAs), e a epinefrina e a norepinefrina promovem a lipólise no tecido adiposo. As ações descritas acima aumentam os níveis circulantes de lactato e glicerol que podem ser usados pelo fígado como substrato gliconeogênico para aumentar a glicose. A epinefrina aumenta a glicose no sangue pelo aumento da glicogenólise e gliconeogênese hepática. A promoção de lipólise em tecido adiposo é, também, coordenada com o aumento da cetogênese hepática, induzido pela epinefrina. Finalmente, os efeitos das catecolaminas sobre o metabolismo são reforçados pelo fato de estimularem a secreção de glucagon (receptores β_2) e inibirem a secreção de insulina (receptores α_2). A produção eficiente de ATP durante o exercício regular (*i. e.*, treinamento de 1 hora) também requer uma eficiente troca de gases com suprimento adequado de oxigênio para o músculo em exercício. As catecolaminas promovem isso pelo relaxamento da musculatura lisa bronquiolar.



● **Figura 42-4.** Passos na síntese de catecolaminas.



● **Figura 42-5.** Estímulos que aumentam a secreção de catecolaminas.

3. As catecolaminas diminuem a demanda de energia pela musculatura lisa visceral. Em geral, a resposta simpático-adrenal diminui a motilidade geral dos músculos lisos nos tratos gastrointestinal (GI) e urinário, e, assim, conservando energia onde ela não é necessária.

Metabolismo das Catecolaminas

Duas enzimas principais estão envolvidas na degradação das catecolaminas: **monoamina oxidase (MAO)** e **catecol-*O*-metiltransferase (COMT)** (Fig. 42-7). O neurotransmissor norepinefrina é degradado pela MAO e COMT após a recaptação pelo terminal pré-sináptico. Esses mecanismos também são responsáveis pelo catabolismo das catecolaminas adrenais circulantes. Entretanto, o destino predominante das catecolaminas adrenais é a metilação pela COMT em tecidos não neuronais, como o fígado e rins. O **ácido vanililmandélico (VMA)** e **metanefrina** urinários são algumas vezes utilizados para avaliar o nível de produção de catecolaminas em um paciente. Muitos dos VMA e metanefrina urinários são mais derivados neuronais do que de catecolaminas adrenais.

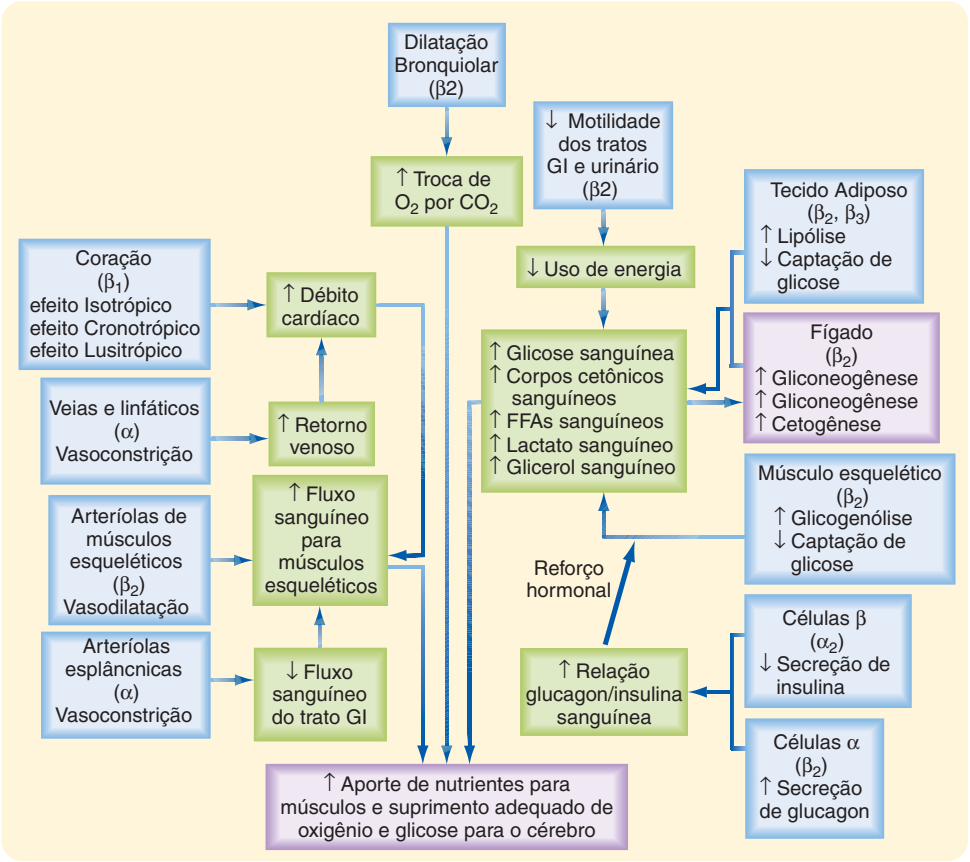
CÓRTEX SUPRARRENAL

Zona Fasciculada

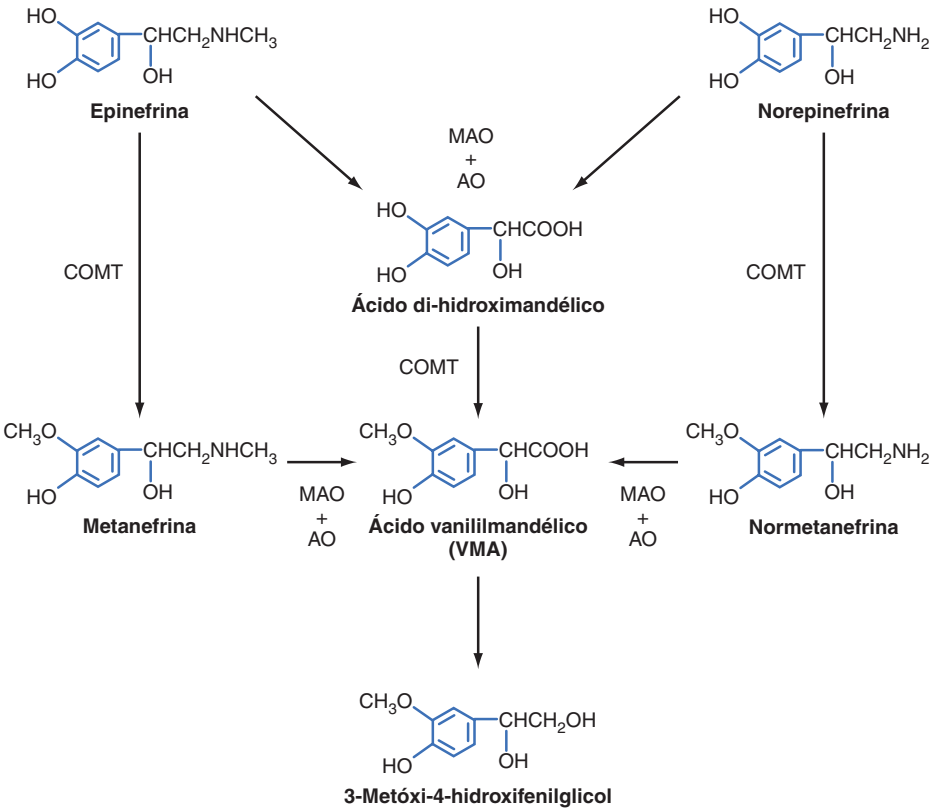
A zona fasciculada produz o hormônio glicocorticoide **cortisol.** Esta zona é um tecido ativamente esteroidogênico composto de cordões retos de células grandes. Essas células têm um citoplasma "espumoso" porque são cheias de gotículas de lipídios que representam ésteres de colesterol armazenados. Tais células produzem algum colesterol de novo, mas, também, importam o colesterol do sangue na forma de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL). O colesterol livre é, então, esterificado e armazenado nas gotículas de lipídio (Fig. 42-8). O colesterol armazenado é continuamente transformado em colesterol livre pela **hidrolase de éster de colesterol,** um processo que aumenta em resposta ao estímulo à síntese do cortisol (p. ex., hormônio adrenocorticotrópico [ACTH] — ver adiante). Na zona fasciculada, o colesterol é convertido, sequencialmente, em pregnenolona, progesterona, 17-hidroxiprogesterona, 11-desoxicortisol e cortisol (Figs. 42-9 e 42-10). Uma rota paralela, na zona fasciculada, envolve a conversão de progesterona em 11-desoxicorticosterona (DOC) e, então, em corticosterona (Fig. 42-10, *C*). Esta rota é de menos importância em humanos, mas, na ausência de CYP11B1 ativo (atividade de 11-hidroxilase), a produção de DOC é significante. A DOC age como um mineralocorticoide fraco (Tabela 42-3), assim, elevados níveis de DOC causam hipertensão.

Transporte e Metabolismo do Cortisol

O cortisol é transportado pelo sangue predominantemente ligado à **globulina ligadora de corticosteroide [CBG]** (também conhecida como **transcortina**), que liga



● **Figura 42-6.** Algumas ações individuais das catecolaminas que contribuem para a resposta simpático-adrenal integrada ao exercício. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)



● **Figura 42-7.** Metabolismo degradativo das catecolaminas. MAO estimula a desaminação; COMT estimula a metilação.

NA CLÍNICA

O **feocromocitoma** é um tumor de tecido cromafim que produz quantidades excessivas de catecolaminas. Eles são, comumente, tumores adrenais medulares, mas também podem ocorrer em outras células cromafins do sistema nervoso autônomo. Apesar de os feocromocitomas não serem tumores comuns, são a causa mais comum de hiperfunção da medula adrenal. A catecolamina mais frequentemente elevada em caso de feocromocitoma é a norepinefrina. Por razões desconhecidas, os sintomas de secreção excessiva de catecolamina são esporádicos, em vez de serem contínuos. Os sintomas incluem hipertensão, dores de cabeça (decorrente da hipertensão), sudorese, ansiedade, palpitações e dor no peito. Pacientes com essa doença podem, também, apresentar hipotensão ortostática (apesar da tendência à hipertensão). Isto ocorre porque a hipersecreção de catecolaminas pode diminuir a resposta pós-sináptica à norepinefrina, em função da diminuição (*down-regulation*) dos receptores (Capítulo 3). Portanto, as respostas dos barorreceptores às mudanças sanguíneas, que ocorrem ao se assumir a posição vertical estão amortecidas.

NO NÍVEL CELULAR

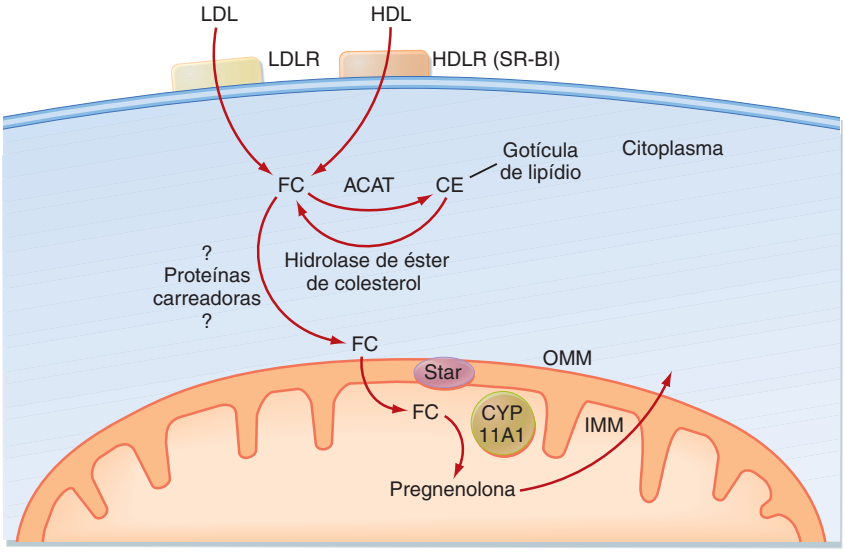
O colesterol livre é modificado por cinco reações, em uma via esteroidogênica, para formar o cortisol (Fig. 42-8). Entretanto, o colesterol é armazenado no citoplasma e a primeira enzima da rota, CYP11A1, está localizada na membrana mitocondrial interna (Fig. 42-9). Assim, a reação limitante da esteroidogênese é a transferência do colesterol da membrana mitocondrial externa para a interna. Apesar de várias proteínas parecerem estar envolvidas, uma delas, chamada **proteína regulatória esteroidogênica aguda (proteína StAR),** é indispensável ao processo de transporte do colesterol para a membrana mitocondrial interna (Fig. 42-8). A proteína StAR possui vida curta e é rapidamente ativada postransducional (fosforilação) e transcricionalmente pelos hormônios tróficos pituitários. Em pacientes com mutações que inativam a proteína StAR, as células da zona fasciculada tornam-se excessivamente carregadas com lipídios ("lipoide") porque o colesterol não pode chegar à CYP11A1 dentro da mitocôndria e ser utilizado para a síntese do cortisol. Ademais, esses indivíduos não podem formar hormônios sexuais. A placenta não expressa StAR, então os indivíduos com essas mutações têm produção normal de esteroides placentários enquanto estão no útero.

cerca de 90% do hormônio circulante e à albumina, que liga de 5% a 7%. O fígado é o sítio predominante de inativação do hormônio. Esse órgão inativa o cortisol e conjuga esteroides ativos e inativos com glicuronida ou sulfato, para que possam ser secretados mais rapidamente pelos rins. A meia-vida do cortisol circulante é de cerca de 70 minutos.

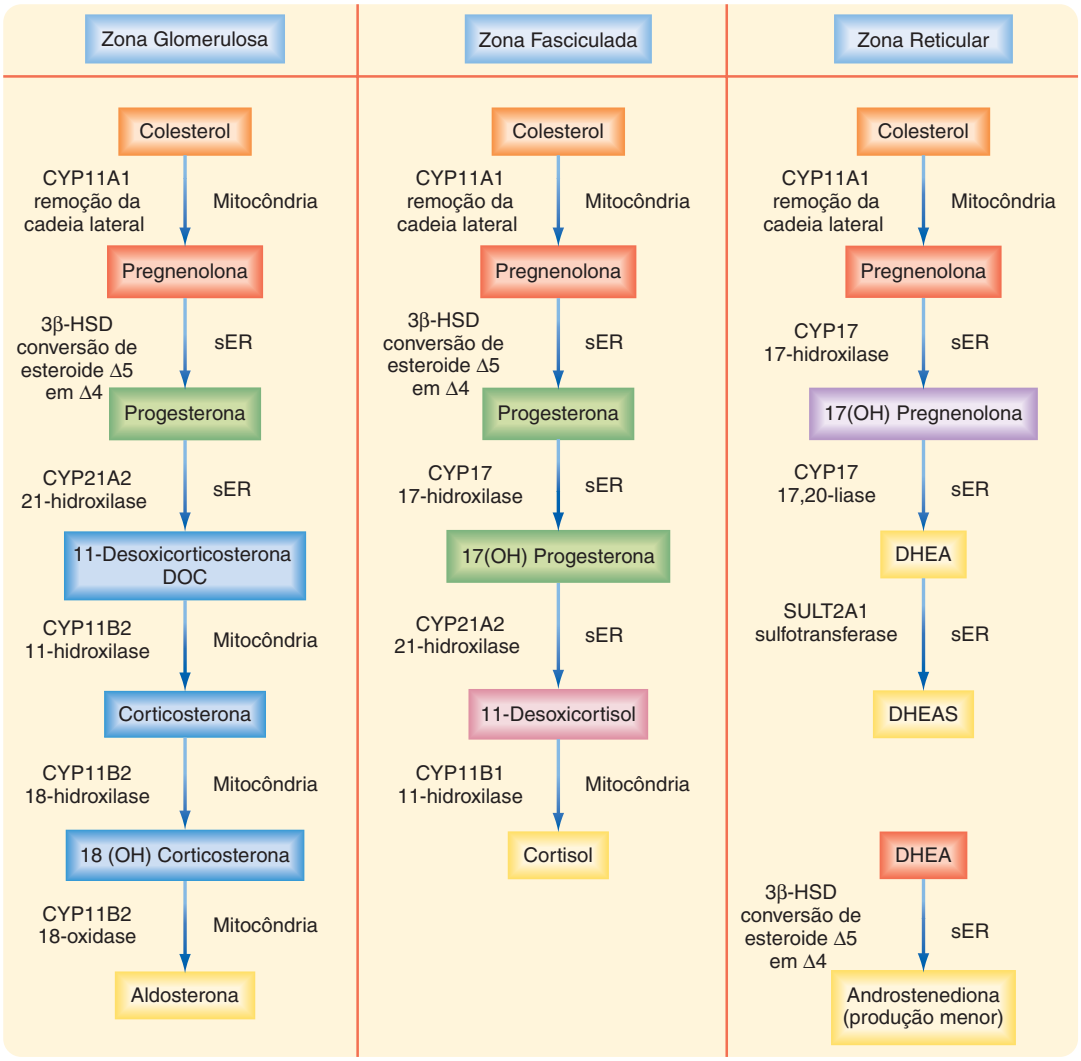
O cortisol é reversivelmente inativado pela conversão em **cortisona.** Esta ação é catalisada pela enzima **11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11β-HSD2)**. A inativação do cortisol pela 11β-HSD2 é reversível por outra enzima, **11β-HSD1,** que converte a cortisona, novamente, em cortisol. Esta conversão ocorre em tecidos que expressam o receptor glicocorticoide (GR), incluindo o fígado, tecido adiposo e SNC, bem como a pele (por isso cremes à base de cortisona podem ser aplicados na pele para parar a inflamação).

Mecanismo de Ação do Cortisol

O cortisol atua primariamente por meio do **receptor glicocorticoide,** que regula a transcrição genética (Capítulo 3). Na ausência do hormônio, o GR se encontra no citoplasma, em um complexo estável com várias **chaperonas moleculares,** incluindo proteínas choque térmico e ciclofilinas. A ligação cortisol-GR promove a dissociação das proteínas chaperonas seguida por:



● **Figura 42-8.** Etapas da primeira reação na via esteroidogênica (conversão do colesterol em pregnenolona) nas células da zona fasciculada. ACAT, acil CoA: colesterol aciltransferase; CE, éster de colesterol; FC, colesterol livre; HDLR, receptor de lipoproteínas de alta densidade (também denominada de receptor *scavenger* BI [SR-BI]); IMM, membrana mitocondrial interna; LDLR, receptor de lipoproteína de baixa densidade; OMM, membrana mitocondrial externa; StAR, proteína esteroidogênica regulatória aguda. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

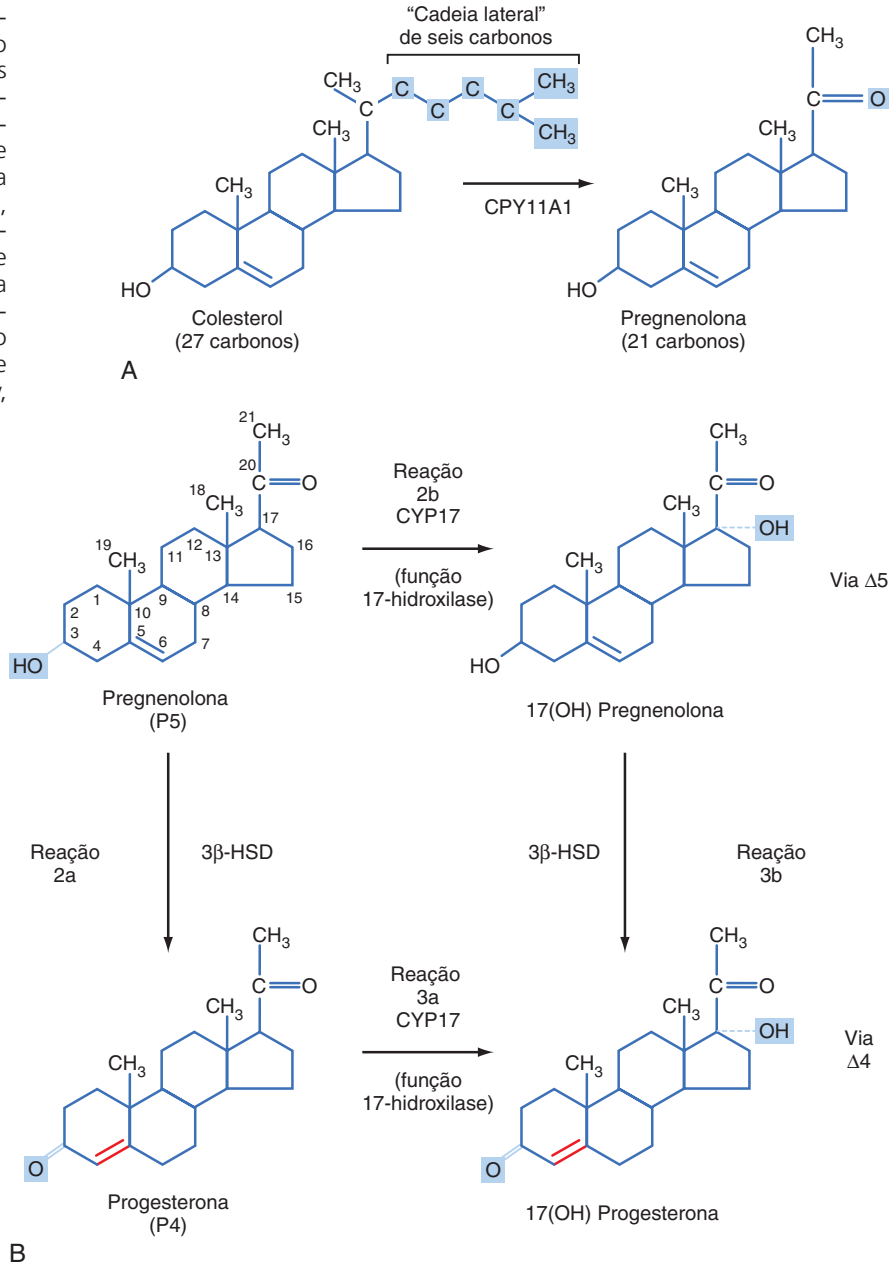


● **Figura 42-9.** Resumo das vias esteroidogênicas para cada uma das três zonas do córtex adrenal. As reações enzimáticas estão codificadas por cores. sER, retículo endoplasmático liso. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

NO NÍVEL CELULAR

As enzimas esteroidogênicas podem ser classificadas em duas superfamílias. A maioria pertence à família do **gene citocromo P-450 mono-oxidase** e, como tal, são denominadas **CYPs.** Estas enzimas estão localizadas, tanto na matriz mitocondrial interna, onde usam o oxigênio molecular e uma flavoproteína doadora de elétrons, ou no retículo endoplasmático liso, onde usam uma flavoproteína diferente para transferir elétrons. Diferentes enzimas CYP atuam como hidroxilases, liases (desmolases), oxidases ou aromatases. Duas delas têm múltiplas funções. A CYP17 tem tanto uma função 17-hidroxilase quanto a função 17,20-liase (desmolase). A CYP11B2, também conhecida como aldosterona sintase, tem três funções: 11-hidroxilase, 18-hidroxilase e 18-oxidase.

As outras enzimas envolvidas na esteroidogênese pertencem a três famílias **hidroxiesteroide desidrogenase (HSD).** As enzimas **3β-HSDs** têm duas isoformas que convertem o grupo hidroxila do carbono 3 do anel do esqueleto de colesterol em uma cetona, e deslocam a dupla ligação da posição 5-6 **(Δ5)** para a posição 4-5 **(Δ4)**. Todos os hormônios esteroides ativos precisam ser convertidos em estruturas Δ4 pela 3β-HSD. As enzimas **17β-HSDs** têm, no mínimo, cinco membros que podem atuar tanto como oxidases quanto como redutases. A enzima 17β-HSD atua, principalmente, em esteroides sexuais e pode ser ativadora ou inativadora. Finalmente, as enzimas **11β-HSDs** têm duas isoformas que catalisam a troca entre o cortisol (ativo) e a cortisona (inativa).



● **Figura 42-10. A,** Reação 1, catalisada por CYP11A1, durante a produção de cortisol. **B,** Reações 2a/b e reações 3a/b, envolvendo CYP17 (função 17-hidroxilase) e 3β-hidroxiesteroide desidrogenase (3β-HSD), durante a produção de cortisol. Nessa figura pode-se observar a via Δ5 em contraste com a Δ4. **C,** Reações, 4 e 5, com CYP21B e CYP11B1, responsáveis pelas últimas duas etapas na síntese do cortisol. Também, pode-se observar a via menor que leva à síntese de corticosterona na zona fasciculada. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

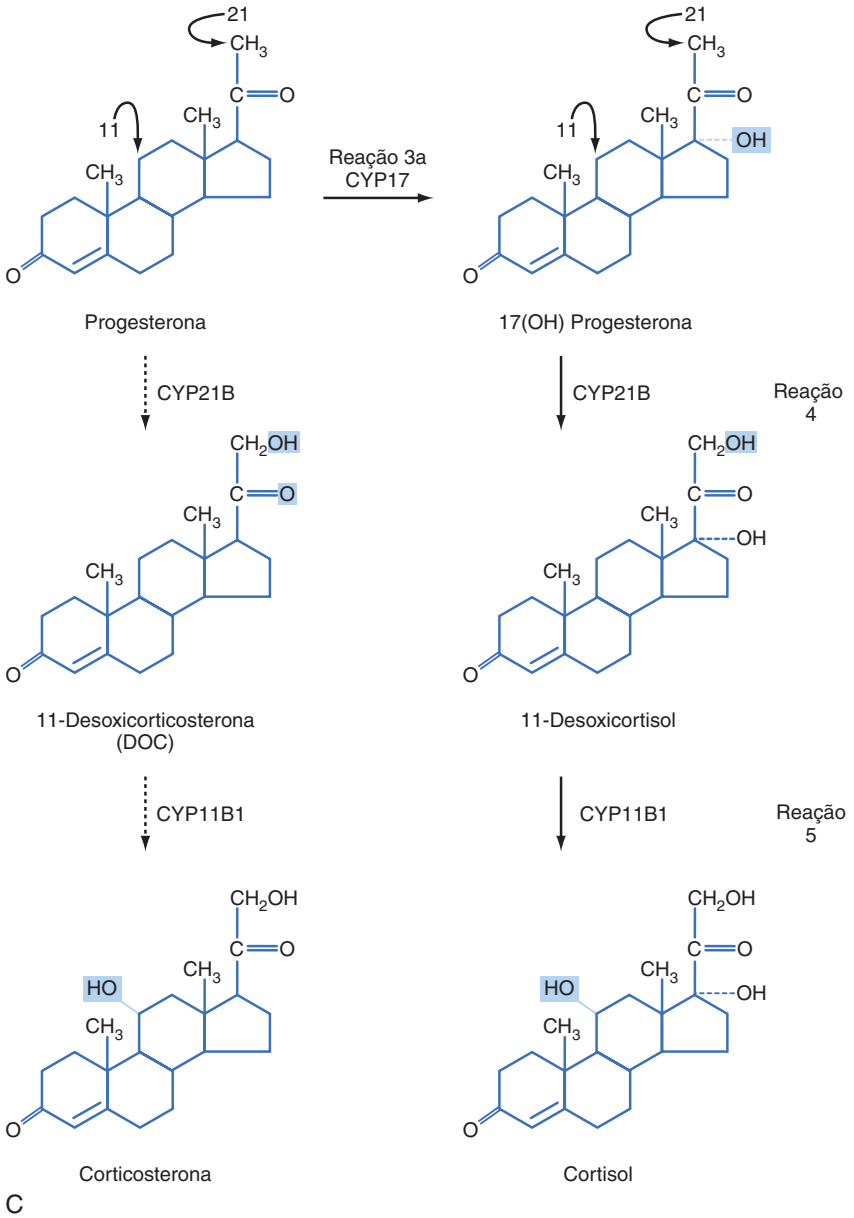
1. Translocação rápida do complexo cortisol-GR para o núcleo
2. Dimerização e ligação aos **elementos de resposta glicocorticoides (GREs),** próximos aos promotores basais de genes regulados pelo cortisol
3. Recrutamento de **proteínas coativadoras** e associação de fatores gerais de transcrição levando a aumento da transcrição dos genes-alvo.

Os glicocorticoides podem, também, reprimir a transcrição gênica. Em alguns casos, o GR interage com outros fatores de transcrição, tais como o fator de transcrição pró-inflamatório NF-κB e interfere com sua capacidade de ativar a expressão gênica. Em outros casos, o GR se liga a "GREs negativos" e recruta proteínas correpressoras.

Ações Fisiológicas do Cortisol

O cortisol tem uma ampla faixa de ação e é, frequentemente, caracterizado como "hormônio do estresse". Em geral, o cortisol mantém os níveis de glicose sanguínea, as funções do SNC e as funções cardiovasculares durante o jejum, e aumenta os níveis de glicose no sangue durante episódios de estresse às expensas de proteína muscular. O cortisol protege o corpo contra efeitos de autolesões de respostas inflamatórias e imunes descontroladas. O cortisol também reparte a energia para enfrentar um estresse inibindo as funções reprodutoras. Como se verá mais adiante, o cortisol possui várias outros efeitos sobre os ossos, pele, tecido conjuntivo, trato GI e o desenvolvimento fetal, que independem de suas funções relacionadas ao estresse.

Ações Metabólicas. Como o termo glicocorticoide denota, o cortisol é um hormônio esteroide do córtex adrenal que regula a glicose sanguínea. Ele aumenta a glicose sanguínea por estimular a gliconeogênese (Fig. 42-11). O cortisol aumenta a expressão gênica das enzimas gliconeogênicas hepáticas fosfoenolpiruvato carboxicina-



● **Figura 42-10.** Continuação.

se (PEPCK), frutose-1,6-bifosfatase e glicose-6-fosfatase (G6Pase). O cortisol, também, diminui a captação de glicose, mediada por Glut4, no músculo esquelético e tecido adiposo. Durante o período interdigestivo (baixa razão insulina-glucagon), o cortisol promove a poupança de glicose potencializando os efeitos das catecolaminas sobre a lipólise, disponibilizando, assim, os FFAs como fonte de energia. O cortisol inibe a síntese de proteínas e aumenta a proteólise, especialmente no músculo esquelético, deste modo fornecendo uma rica fonte de carbonos para a gliconeogênese hepática.

A Figura 42-11 também contrasta o papel normal do cortisol na resposta ao estresse e os efeitos do **cortisol elevado cronicamente** como um resultado de condições patológicas. Como discutido depois, há uma importante diferença entre os efeitos metabólicos totais do cortisol nesses dois estados, particularmente com respeito ao metabolismo lipídico. Durante o estresse, o cortisol sinergiza com catecolaminas e glucagon para promover uma resposta metabólica lipolítica, gliconeogênica, cetogênica e glicogenolítica, enquanto sinergiza com as catecolaminas para promover uma resposta cardiovascular adequada. Quando o cortisol está elevado cronicamente, secundário à super-produção patológica, o cortisol sinergiza com a insulina no contexto de níveis elevados de glicose (do apetite aumentado) e hiperinsulinemia (de glicose elevada e intolerância à glicose) promovendo lipogênese e adiposidade troncular (abdominal, visceral).

Ações Cardiovasculares. O cortisol reforça seus efeitos sobre a glicose sanguínea pelos seus efeitos positivos sobre o sistema cardiovascular. O cortisol tem ações permissivas para as catecolaminas e, assim, contribui para o débito cardíaco e a pressão sanguínea. O cortisol estimula a síntese de **eritropoietina** e, assim, aumenta a produção de células vermelhas. Ocorre anemia quando há falta de cortisol e policitemia quando os níveis de cortisol são excessivos.

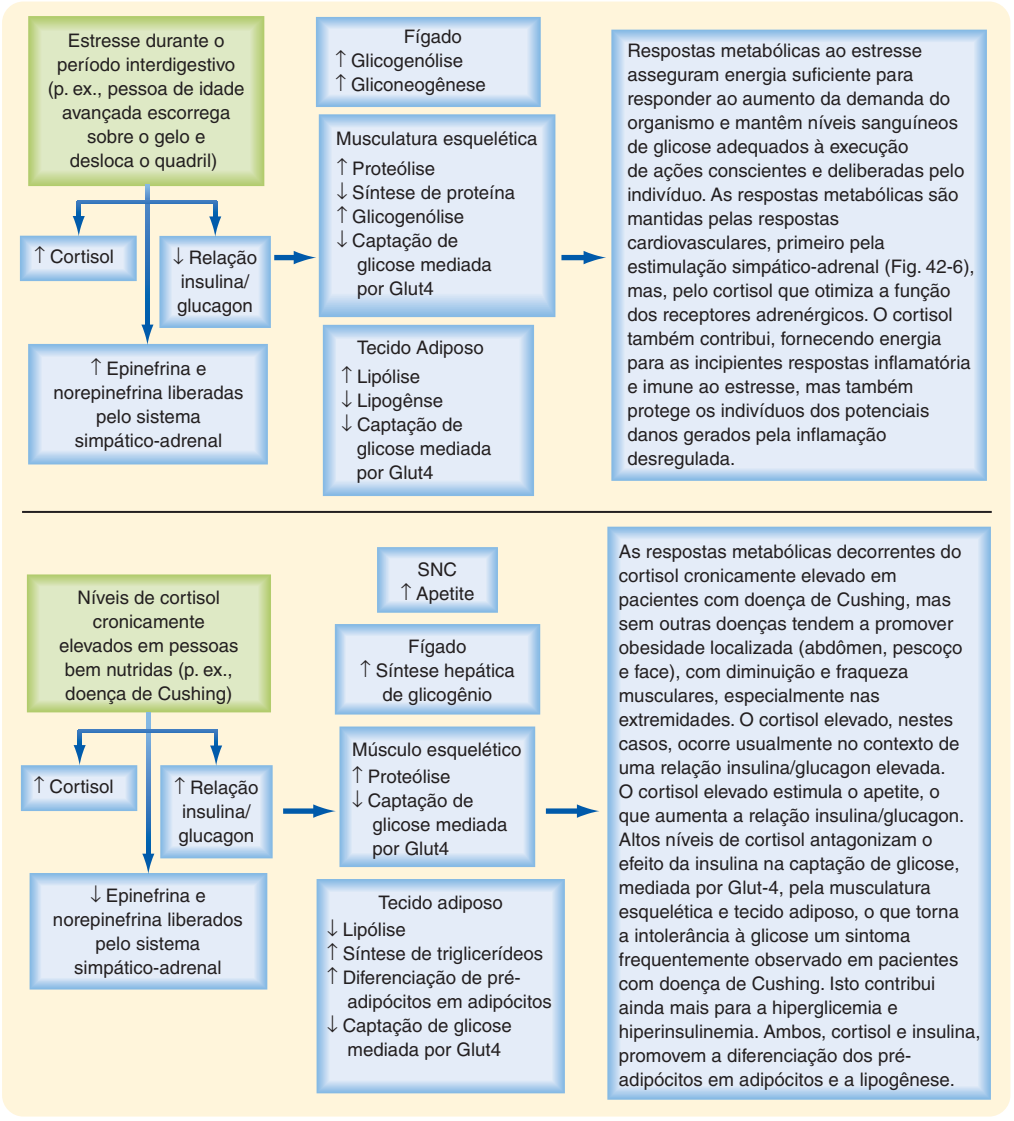
● Tabela 42-3 Potência Glicocorticoide e Mineralocorticoide Relativa de Corticoides Naturais e Alguns Análogos Sintéticos em Uso Clínico*

	Glicocorti-coides	Mineralocor-ticoides
Corticosterona	0,5	1,5
Prednisona (ligação dupla nos carbonos 1,2)	4	< 0,1
6α-Metilprednisona (Medrol)	5	< 0,1
9α-Flúor-16α-hidroxiprednisolona (triamcinolona)	5	< 0,1
9α-Flúor-16α-metilprednisolona (dexametasona)	30	< 0,1
Aldosterona	0,25	500
Desoxicorticosterona	0,01	30
9α-Fluorcortisol	10	500

*Todos os valores são relativos à potência glicocorticoide e mineralocorticoide do cortisol, que foram ajustadas, arbitrariamente, para 1,0. O cortisol, na realidade, tem apenas 1/500 da potência do mineralocorticoide natural, aldosterona.

Ações Anti-inflamatória e Imunossupressora. As respostas inflamatória e imune são, frequentemente, parte das respostas ao estresse. Entretanto, as respostas inflamatória e imune possuem o potencial de causar dano significativo, e podem causar a morte, caso não sejam mantidas em equilíbrio homeostático. Como um hormônio de estresse, o cortisol desempenha um importante papel na manutenção da homeostase imune. O cortisol, juntamente com a epinefrina e a norepinefrina, reprime a produção de citocinas pró-inflamatórias e estimulam a produção de citocinas anti-inflamatórias.

A resposta inflamatória a lesões consiste em dilatação local de capilares e aumento da permeabilidade capilar, tendo como resultado edema local e acúmulo de células brancas sanguíneas. Essas etapas são mediadas por prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. O cortisol inibe a **fosfolipase A_2,** uma enzima-chave na síntese de prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos. Estabiliza também as membranas lisosomais, diminuindo assim a liberação de enzimas proteolíticas que aumentam a formação local de edema. Em resposta à lesão, os leucócitos normalmente migram para o local



● Figura 42-11. Ações metabólicas do cortisol (integradas com as de catecolaminas e glucagon) em resposta ao estresse **(painel superior)** e contrastadas às ações do cortisol cronicamente elevado (integradas com as da insulina) em um indivíduo saudável **(painel inferior).** (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

da lesão e deixam o sistema vascular. Esses efeitos são inibidos pelo cortisol, assim como ocorre com a atividade fagocítica dos neutrófilos, apesar de a liberação dos neutrófilos na medula óssea ser estimulada. Análogos de glicocorticoides são utilizados farmacologicamente devido a suas propriedades anti-inflamatórias.

O cortisol inibe a resposta imune e, por esta razão, análogos de glicocorticoides têm sido utilizados como **imunossupressores** em transplante de órgãos. Altos níveis de cortisol diminuem o número de linfócitos T circulantes (principalmente linfócitos T *helper*) e diminuem sua capacidade de migrar para o local de estímulo antigênico. Os glicocorticoides promovem a atrofia do timo e de outros tecidos linfoides. Apesar de os corticosteroides inibirem a imunidade mediada por células, a produção de anticorpos por linfócitos B não é prejudicada.

Efeitos do Cortisol no Sistema Reprodutor. A reprodução exige um considerável custo anabólico do organismo. Em humanos, o comportamento e a função reprodutores são diminuídos em resposta ao estresse. O cortisol diminui a função do eixo reprodutor nos níveis hipotalâmico, pituitário e gonadal.

Efeitos do Cortisol sobre os Ossos. Os glicocorticoides aumentam a reabsorção óssea, têm ações múltiplas que alteram o metabolismo ósseo. Os glicocorticoides diminuem a absorção intestinal de Ca^{2+} e a reabsorção renal de Ca^{2+}. Ambos os mecanismos servem para diminuir a $[Ca^{2+}]$ sérica. Como a $[Ca^{2+}]$ sérica cai, a secreção do hormônio paratireoide (PTH) aumenta e o PTH imobiliza o Ca^{2+} dos ossos por estimular a reabsorção óssea. Adicionalmente, os glicocorticoides inibem, diretamente, as funções de formação óssea osteoblástica (Capítulo 39). Apesar de os glicocorticoides serem úteis para tratar inflamações associadas com artrites, o uso excessivo resultará em perda óssea (osteoporose).

Ações do Cortisol sobre o Tecido Conjuntivo. O cortisol inibe a proliferação fibroblástica e a formação de colágeno. Na presença de quantidades excessivas de cortisol, a pele afina e é mais facilmente danificada. O suporte conjuntivo dos capilares é prejudicado, danos capilares aumentam e equimoses são mais frequentes.

Ação do Cortisol nos Rins. O cortisol inibe a secreção e ação do hormônio antidiurético (ADH) e, desta forma, é um antagonista do ADH. Na ausência do cortisol, a ação do ADH é potencializada, o que torna difícil aumentar a liberação de água livre em resposta a uma sobrecarga de água, aumentando a probabilidade de intoxicação hídrica. Apesar de o cortisol ligar-se ao receptor mineralocorticoide com alta afinidade, esta ação é, normalmente, bloqueada pela inativação do cortisol em cortisona pela enzima 11β-HSD2. Entretanto, a atividade mineralocorticoide (*i. e.*, a retenção renal de Na^+ e H_2O e a excreção de K^+ e H^+) do cortisol depende da quantidade relativa de cortisol (ou glicocorticoides sintéticos) e da atividade de 11β-HSD2. Certos agentes (tais como compostos no alcaçuz negro) inibem a 11β-HSD2 e, assim, aumentam a atividade mineralocorticoide do cortisol. O cortisol aumenta a taxa de filtração glomerular tanto por aumentar o débito cardíaco quanto por agir diretamente nos rins.

Ações do Cortisol nos Músculos. Quando os níveis de cortisol são excessivos, a fraqueza muscular e dor são sintomas comuns. A fraqueza tem múltiplas origens. Em parte, é resultado da proteólise excessiva que o cortisol induz. Altos níveis de cortisol podem resultar em hipocaliemia (via ações mineralocorticoides), que podem produzir fraqueza muscular por hiperpolarizar e estabilizar a membrana celular muscular e, assim, tornar sua estimulação mais difícil.

Ações do Cortisol sobre o Trato Gastrointestinal. O cortisol exerce um efeito trófico sobre a mucosa do trato GI. Na ausência do cortisol, a mobilidade do GI diminui, a mucosa do trato GI degenera e a produção de ácidos e enzimas diminui. Pelo fato de o cortisol estimular o apetite, o hipercortisolismo é frequentemente associado ao ganho de peso. O aumento de secreção de ácido gástrico e pepsina por estímulo do cortisol aumenta o risco de desenvolvimento de úlceras.

Efeitos Psicológicos do Cortisol

Distúrbios psiquiátricos estão associados tanto a níveis excessivos quanto a níveis deficientes de corticosteroides. Níveis excessivos de corticosteroide podem, inicialmente, produzir uma sensação de bem-estar, mas a exposição excessiva a esses níveis leva à instabilidade emocional e depressão. A psicose franca pode ocorrer tanto com níveis hormonais excessivos quanto deficientes. O cortisol aumenta a tendência à insônia e diminui o sono REM (*Rapid Eye Movement*). Pessoas que são deficientes em corticosteroides tendem a ser depressivas, apáticas e irritáveis.

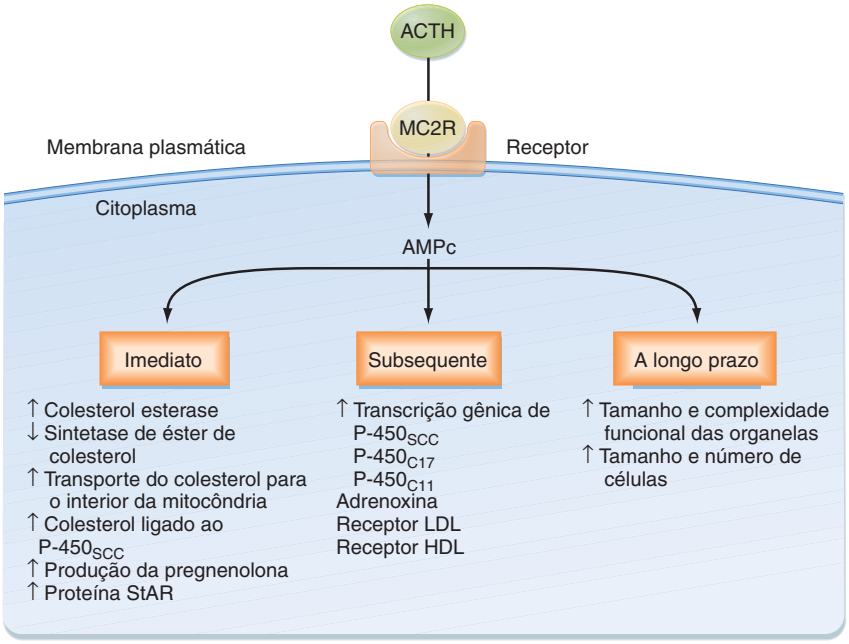
Efeitos do Cortisol durante o Desenvolvimento Fetal

O cortisol é necessário para o desenvolvimento normal do SNC, da retina, da pele, do trato GI e dos pulmões. O sistema mais bem estudado são os pulmões, onde o cortisol induz a diferenciação e maturação das células alveolares tipo II. Durante a parte final da gestação, essas células produzem surfactantes que reduzem a tensão superficial nos pulmões e, assim, permitem o início da respiração no nascimento.

Regulação da Produção de Cortisol

A produção de cortisol pela zona fasciculada é regulada pelo eixo hipotálamo-pituitária-adrenal envolvendo o hormônio de liberação de corticotropina (CRH), ACTH e cortisol (Capítulo 40). O hipotálamo e a pituitária estimulam a produção de cortisol e o cortisol atua negativamente (*feedback* negativo) sobre o hipotálamo e a pituitária para manter seu ponto de equilíbrio. A forma neurogênica de estresse (p. ex., medo), tanto quanto a sistêmica (p. ex., hipoglicemia, hemorragia, citocinas) estimulam a liberação de CRH. O CRH está, também, sujeito a uma forte regulação rítmica diária do núcleo supra-quiasmático, fazendo com que o nível de cortisol aumente durante o final da madrugada e as primeiras horas da manhã e vá continuamente declinando durante o dia até o anoitecer. O CRH, agudamente, estimula a liberação de ACTH e, cronicamente, aumenta a expressão do gene da proopiomelanocortina (POMC) e a proliferação e hipertrofia dos corticotrofos. Alguns neurônios parvocelulares co-expressam CRH e ADH, o qual potencializa a ação do CRH.

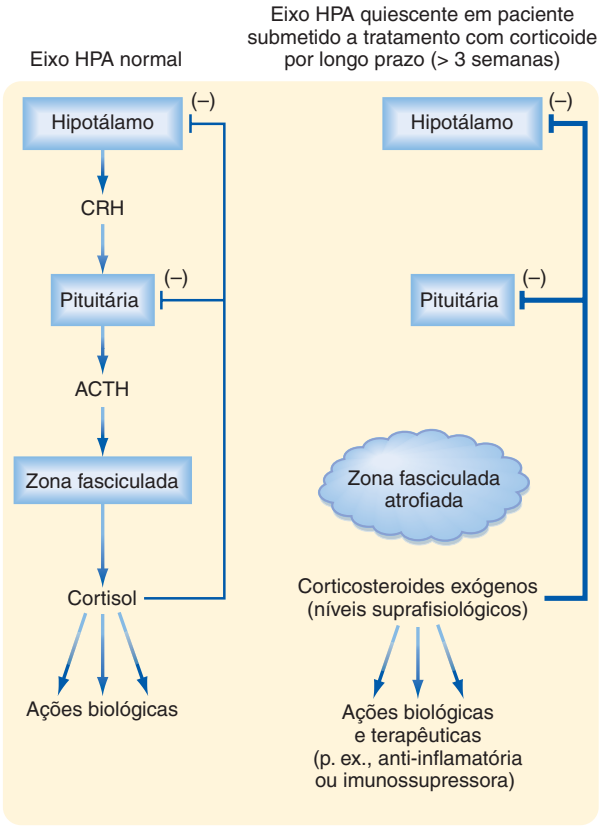
O ACTH liga-se ao **receptor melanocortina 2 (MC2R),** localizado nas células da zona fasciculada (Fig. 42-12). Os efeitos do ACTH podem ser subdivididos em três fases:



● **Figura 42-12.** Visão geral das ações do ACTH nas células-alvo adrenocorticais. Veja que o principal segundo mensageiro, AMPc, ativa proteínas mediadoras imediatas e também induz a produção de proteínas mediadoras tardias. HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade.

1. Os efeitos agudos do ACTH ocorrem dentro de minutos. O colesterol é rapidamente mobilizado das gotículas de lipídios pela ativação pós-traducional da hidrolase de éster de colesterol e transportado para a membrana mitocondrial externa. O ACTH rapidamente aumenta a expressão do gene da proteína regulatória esteroidogênica (StAR) e a ativa por fosforilação, mediada pela proteinocinase-A (PKA). Conjuntamente, essas ações agudas do ACTH aumentam os níveis de pregnenolona.
2. Os efeitos crônicos do ACTH ocorrem durante um período de várias horas. Estes efeitos envolvem o aumento da transcrição dos genes codificantes das enzimas esteroidogênicas e de suas co-enzimas. O ACTH também aumenta a expressão do receptor de LDL e do receptor *scavenger* BI (SR-BI; o receptor HDL).
3. As ações tróficas do ACTH sobre a zona fasciculada e a zona reticular ocorrem em um período de semanas ou meses. Este efeito é exemplificado pela atrofia da zona fasciculada em pacientes recebendo níveis terapêuticos (*i. e.*, suprafisiológicos) de análogos de glicocorticoides por, no mínimo, 3 semanas. Nessas condições, os corticosteroides exógenos completamente suprimem a produção de ACTH e CRH, desta forma, resultando em atrofia da zona fasciculada e declínio na produção endógena de cortisol (Fig. 42-13). Ao final da terapia, esses pacientes precisam ter uma redução lenta de glicocorticoides exógenos para permitir que o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal se reestabilize, e a zona fasciculada aumente e produza quantidades adequadas de cortisol.

O cortisol inibe tanto a expressão do gene POMC nos corticotrofos quanto a expressão do gene pró-CRH no hipotálamo. Entretanto, estresse intenso pode superar os efeitos do *feedback* negativo do cortisol no hipotálamo e reajustar o "ponto de equilíbrio" em um nível mais alto.



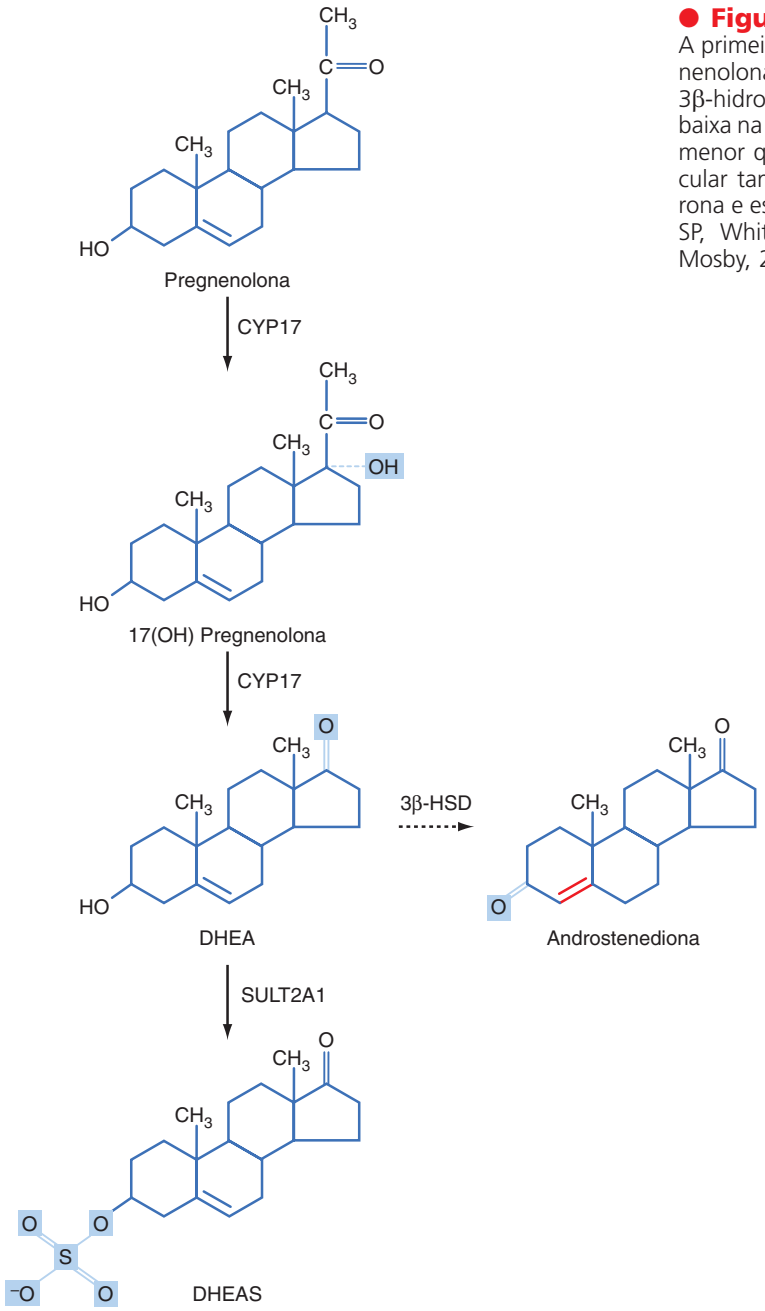
● **Figura 42-13.** Comparação de um eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) normal com o eixo HPA quiescente de um indivíduo tratado com glicocorticoide exógeno. No último caso, ocorre atrofia da zona fasciculada após 3 semanas de tratamento, exigindo, assim, cuidado na redução medicamentosa para permitir a reconstrução do tecido adrenal antes de parar totalmente a administração do glicocorticoide exógeno (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

Zona Reticular

A zona mais interna, a zona reticular, começa a aparecer após o nascimento, aos 5 anos de idade aproximadamente. O androgênio adrenal, especialmente o DHEAS, o principal produto da zona reticular, começa a ser detectável na circulação aos 6 anos de idade. Este início da produção de androgênio adrenal é chamado de **adrenarca** e contribui para o aparecimento de pelos axilares e púbicos na idade de 8 anos, aproximadamente. Os níveis de DHEAS continuam aumentando, atingem um máximo entre 20 e 30 anos e, depois, declinam progressivamente com o avançar da idade.

Síntese de Androgênio pela Zona Reticular

A zona reticular difere da zona fasciculada em várias vias importantes com respeito à atividade das enzimas esteroidogênicas (Fig. 42-9). Em primeiro lugar, a 3β-HSD é expressa em níveis muito mais baixos na zona reticular que na zona fasciculada; assim, a "via Δ5" predomina na zona reticular. Em segundo lugar, a zona reticular expressa co-fatores ou condições que melhoram a função 17,20-liase da CYP17, dando origem ao androgênio precursor, com 19 carbonos, **deidropiandrosterona (DHEA),** da 17-hidroxipregnelenona. Além disso, a zona reticular expressa a **DHEA sulfotransferase (gene SULT2A1),** que converte DHEA em **DHEAS** (Fig. 42-14). Uma quantidade limitada do androgênio Δ4 **androstenediona** é, também, produzida na zona reticular. Apesar de, normalmente, pequenas quantidades de androgênios potentes (p. ex., testosterona) ou estrogênios com 18 carbonos serem produzidas pelo córtex adrenal humano, a maioria dos esteroides sexualmen-



● **Figura 42-14.** Vias esteroidogênicas na zona reticular. A primeira reação comum, a conversão do colesterol em pregnenolona por CYP11A1, não é mostrada. A expressão de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase (3β-HSD) é relativamente baixa na zona reticular, assim, a androstenediona é um produto menor quando comparado com DHEA e DHEAS. A zona reticular também produz uma pequena quantidade de testosterona e estrógenos (não mostrados). (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

NA CLÍNICA

Quando há excesso de androgênio adrenal (p. ex., tumor adrenal, síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congênita), a **virilização da mulher** pode ocorrer. Isto envolve virilização da genitália externa *in útero* (p. ex., aumento do clitóris) e pelos excessivos na face e corpo (chamado de **hirsutismo**) e acne em mulheres adultas. Androgênios adrenais em excesso também parecem desempenhar um papel em alterações da ovulação (*i. e.*, síndrome do ovário policístico).

NA CLÍNICA

Um aspecto clínico crucial da regulação da zona reticular é que nem os androgênios adrenais nem o seu mais potente metabólito (p. ex., testosterona, di-hidrotestosterona, estradiol-17β) estabelecem *feedback* negativo com ACTH ou CRH (Fig. 42-15). Isto significa que um defeito enzimático associado à síntese de cortisol (p. ex., deficiência CYP21B) está associado a um enorme aumento tanto no ACTH (sem *feedback* negativo do cortisol) quanto nos androgênios adrenais (devido ao ACTH elevado). É esta falha no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal que resulta no aparecimento da hiperplasia adrenal congênita.

NO NÍVEL CELULAR

O CYP11B1 e CYP11B2 estão localizados no cromossomo 8, em humanos, apresentam 95% de similaridade e estão separados um do outro por apenas 50 kilobases. Isto aumenta a possibilidade de *crossing over* irregular durante a gametogênese, com a formação de genes híbridos. Em um caso, a região promotora e o final 5′ do gene CYP11B1 é fusionado ao final 3′ do gene CYP11B2. Este arranjo leva à expressão da aldosterona-sintase na zona fasciculada e reticular, sob o controle do ACTH. Como a aldosterona não está mais sob controle do *feedback* do sistema renina-angiotensina (Capítulo 34), os níveis de aldosterona são altos e sobrevém a hipertensão. Essa forma de aldosteronismo primário é denominado aldosteronismo glicorticoide-remediável e é herdado de forma autossômica dominante. Esta doença pode ser confirmada pela técnica de reação em cadeia por polimerase e pela medida do 18-hidroxicortisol e 18-oxicortisol em uma amostra de urina de 24 horas. Esta doença é tratada pela administração de glicocorticoides, que suprimem o ACTH e, assim, a expressão do gene híbrido.

te ativos é produzida principalmente pela conversão periférica de DHEAS e androstenediona.

Metabolismo e Destino do DHEAS e DHEA

O DHEAS pode ser convertido de volta em DHEA pelas **sulfatases** periféricas e DHEA e androstenediona podem ser convertidas em androgênios ativos (testosterona, di-hidrotestosterona), perifericamente, em ambos os sexos. No sangue, o DHEA liga-se à albumina e a outras globulinas com baixa afinidade, assim é excretado eficientemente pelos rins. A meia-vida do DHEA é de 15 a 30 minutos. Por sua vez, o DHEAS liga-se, com uma alta afinidade, à albumina e tem meia-vida de 7 a 10 horas.

Ações Fisiológicas dos Androgênios Adrenais

Nos homens, a contribuição dos androgênios adrenais para os androgênios ativos é negligenciável. Em mulheres, entretanto, a adrenal contribui com cerca de 50% dos androgênios ativos circulantes, que são necessários para o crescimento dos pelos púbicos e axilares, e para a libido.

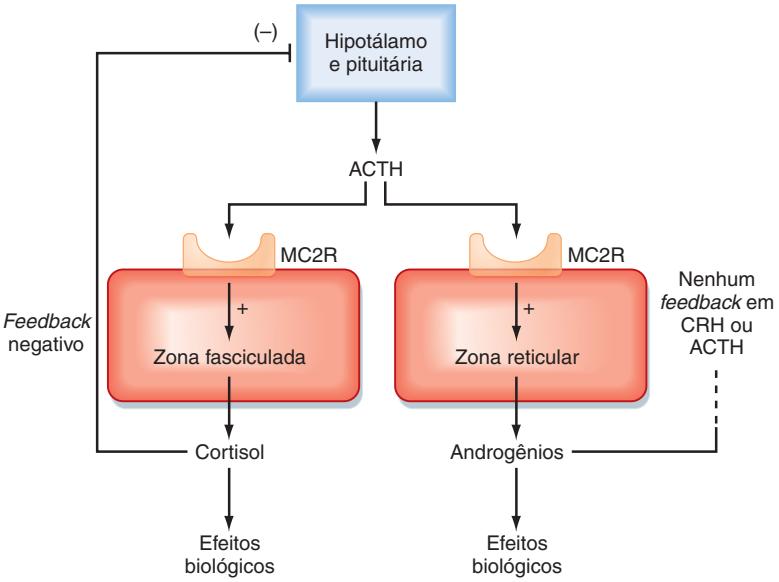


Figura 42-15. A "falha" no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. O ACTH estimula a produção tanto do cortisol, como dos androgênios adrenais, mas apenas o cortisol faz o *feedback* negativo em ACTH e CRH. Desta forma, se a produção de cortisol é bloqueada (*i. e.*, na deficiência de CYP11B1), os níveis de ACTH aumentam, juntamente com os androgênios adrenais. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

Além de fornecer precursores androgênicos, não está bem-definido qual ou quais outros papéis, se existem, a zona reticular desempenha em humanos adultos. O DHEAS é o hormônio circulante mais abundante em jovens adultos. Ele aumenta constantemente até os picos que ocorrem entre os 20 e 30 anos e, então, declina gradativamente. Deste modo, há considerável interesse no possível papel do DHEAS no processo de envelhecimento. Entretanto, a função desse esteroide abundante em jovens adultos e o potencial impacto de seu gradual desaparecimento sobre o envelhecimento são, ainda, pouco entendidos. Deve-se observar que a queda do DHEA e DHEAS relacionada com a idade tem conduzido ao uso popular desses esteroides como complementos de dietas, mesmo que os recentes estudos não indiquem qualquer efeito benéfico.

Regulação da Função da Zona Reticular

O ACTH é o principal regulador da zona reticular. Ambos o DHEA e androstenediona ciclam no mesmo ritmo diurno do cortisol (o DHEAS não o faz devido ao seu longo período de meia-vida). Ademais, a zona reticular mostra as mesmas mudanças atróficas que a zona fasciculada em condições de pouco ou nenhum ACTH. Entretanto, outros fatores devem regular a função androgênica adrenal. A adrenarca ocorre em face dos níveis constantes de cortisol e ACTH, e o surgimento e declínio do DHEAS não está associado a um padrão similar de produção de cortisol ou ACTH. Entretanto, esses outros fatores, extra ou intra-adrenais, permanecem desconhecidos.

Zona Glomerulosa

A fina zona mais externa da adrenal, a zona glomerulosa, produz o mineralocorticoide aldosterona, que regula a homeostase de sal e o volume (Capítulo 34). A zona glomerulosa é minimamente influenciada pelo ACTH e primariamente pelo sistema renina-angiotensina, pela concentração de K^+ no plasma ($[K^+]$) e pelo peptídeo natriurético atrial (ANP).

Uma particularidade importante da capacidade esteroidogênica da zona glomerulosa é que não há expressão de CYP17. Portanto, as células da zona glomerulosa nunca produzem cortisol, nem qualquer forma de androgênios adrenais. A pregnenolona é convertida em progesterona e DOC pela 3β-HSD e CYP21, respectivamente (Fig. 42-16).

Uma característica totalmente única da zona glomerulosa, entre as glândulas esteroidogênicas, é sua expressão de CYP11B2, que é regulado por diferentes vias de sinalização. A enzima codificada por CYP11B2, denominada **aldosterona sintase,** catalisa as três últimas reações de DOC para aldosterona na zona glomerulosa. Essas reações são a 11-hidroxilação da DOC para formar corticosterona, a 18-hidroxilação para formar a 18-hidroxicorticosterona e a 18-oxidação para formar a aldosterona (Figs. 42-9 e 42-16).

Transporte e Metabolismo de Aldosterona

No sangue, a aldosterona liga-se à albumina e à proteína ligadoras de corticosteroides com baixa afinidade; portanto, tem meia-vida biológica curta, de cerca de 20 minutos. Quase toda aldosterona é inativada pelo fígado em uma passagem; é conjugada a um grupo glicuronida e excretada pelos rins.

NA CLÍNICA

Estudos clínicos em humanos demonstram um efeito deletério da aldosterona na função cardiovascular, independente de seus efeitos sobre a reabsorção renal de sódio e de água. A aldosterona tem um **efeito pró-inflamatório** e **pró-fibrótico** no sistema cardiovascular e causa hipertrofia e remodelação ventricular esquerda. Este efeito da aldosterona está associado ao aumento da morbidade e mortalidade em pacientes com hipertensão essencial.

Mecanismo da Ação da Aldosterona

A aldosterona atua de forma muito semelhante ao cortisol (e outros hormônios esteroides): seu mecanismo primário de ação é mediado pela ligação a um receptor intracelular específico (*i. e.*, **o receptor mineralocorticoide [MR]**). Após a dissociação das proteínas chaperonas, translocação nuclear, dimerização e ligação ao elemento de resposta mineralocorticoide (MRE), o complexo aldosterona-MR regula a expressão de genes específicos (Capítulo 3). O cortisol liga-se ao MR e ativa os mesmos genes que a aldosterona. Entretanto, como discutido previamente, algumas células que expressam MR também expressam 11β-HSD2, que converte o cortisol em esteroide inativo cortisona (Fig. 42-17). A cortisona pode ser convertida, novamente, em cortisol pela 11β-HSD1, que é expressa em vários tecidos responsivos aos glicocorticoides, incluindo o fígado e pele.

Ações Fisiológicas da Aldosterona

As ações e regulação da aldosterona são discutidas no Capítulo 34.

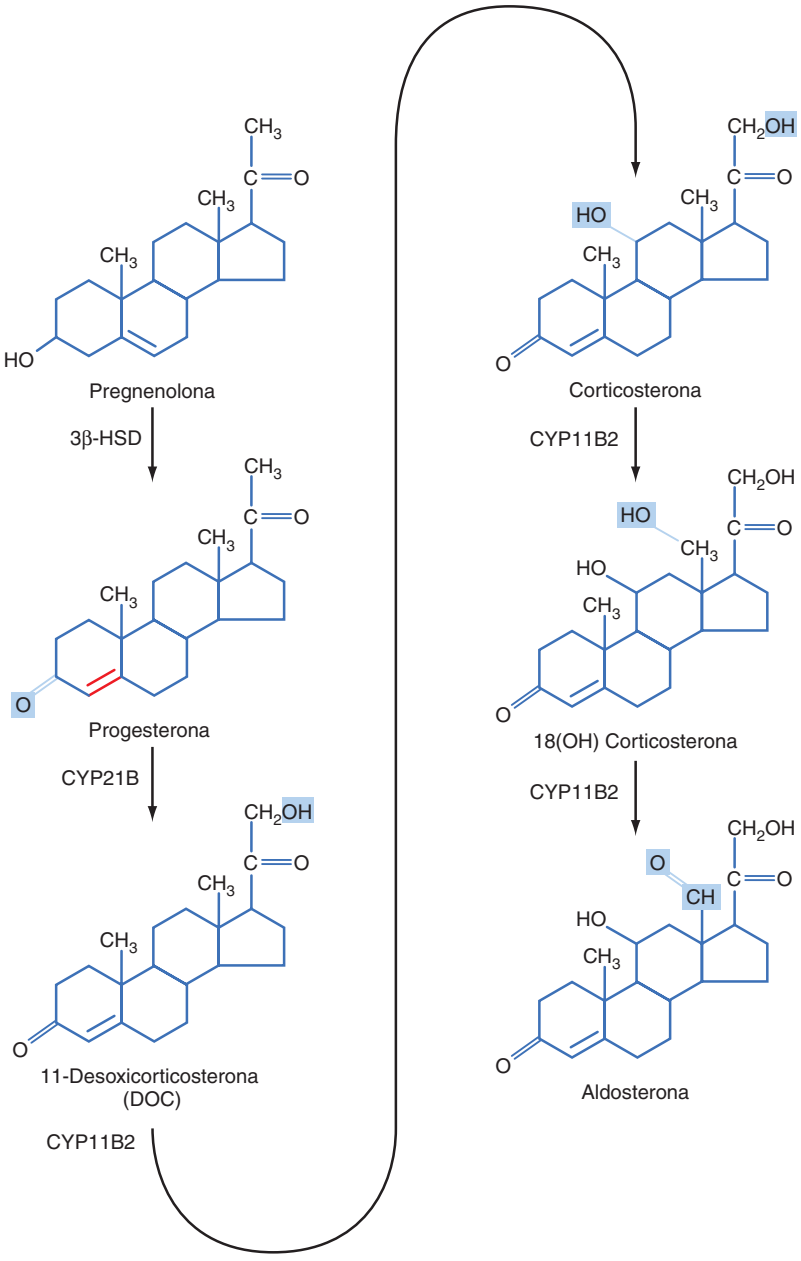
NA CLÍNICA

A **doença de Addison** é uma insuficiência adrenal primária, geralmente com deficiência de mineralocorticoides e glicocorticoides. Na América do Norte e na Europa, a causa mais prevalente da doença de Addison é a destruição autoimune do córtex adrenal. Devido à deficiência de cortisol, a secreção de ACTH aumenta. Níveis elevados de ACTH podem competir pelo MC1R em melanócitos e causar aumento na pigmentação da pele, particularmente em rugas, cicatrizes e gengivas (Fig. 40-14). A perda de mineralocorticoides resulta na contração do volume extracelular, que resulta em hipovolemia e, portanto, na queda da pressão sanguínea. Como a perda de cortisol reduz a resposta vasopressória às catecolaminas, a resistência vascular periférica diminui, facilitando o desenvolvimento de hipotensão arterial. Indivíduos com a doença de Addison também estão sujeitos a hipoglicemia quando estressados ou fatigados, e pode ocorrer intoxicação hídrica se for ingerida água em excesso. Devido ao fato de o cortisol ser importante na função muscular, também ocorre fraqueza muscular na deficiência de cortisol. A perda de cortisol resulta em anemia, diminuição da motili-

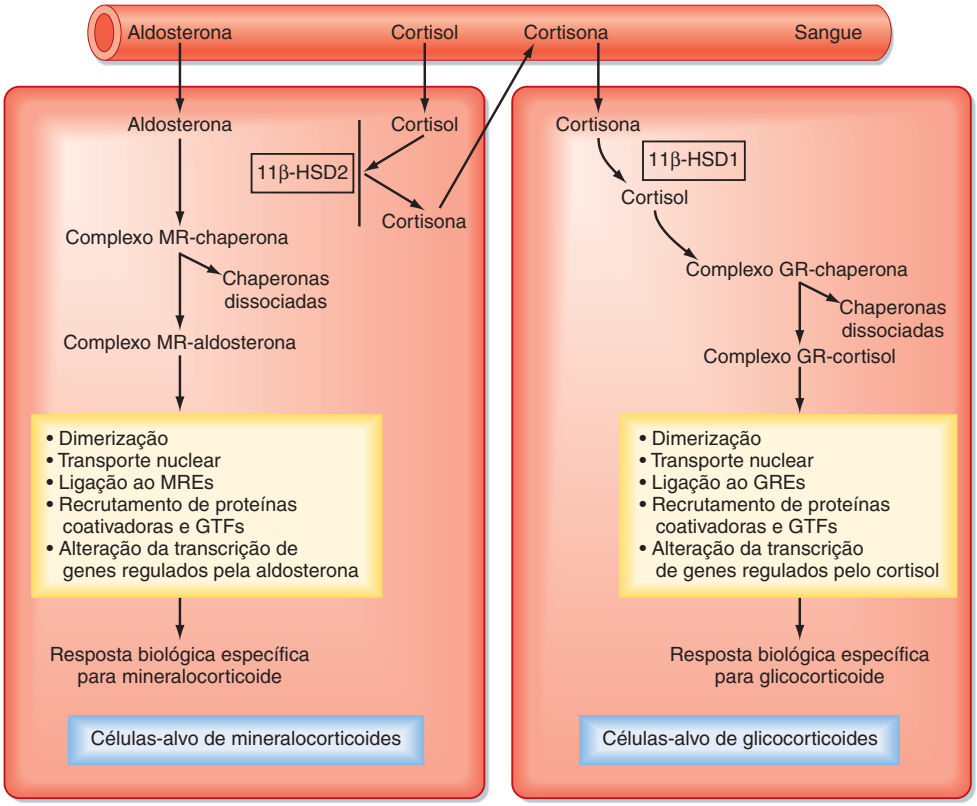
dade e secreção do trato GI, e redução da absorção de ferro e vitamina B_{12}. O apetite diminui com a deficiência de cortisol, e esta redução de apetite aliada à disfunção do trato GI predispõe os indivíduos adissonianos à perda de peso. Esses pacientes frequentemente apresentam distúrbios de humor e comportamento, e são suscetíveis à depressão.

O excesso de hormônio adrenocortical é denominado **síndrome de Cushing.** O uso farmacológico de corticosteroides exógenos é, até o momento, a causa mais comum da síndrome de Cushing. A segunda causa mais prevalente são tumores secretores de ACTH. A forma da síndrome de Cushing causada por um adenoma pituitário funcional é denominada **doença de Cushing.** A quarta causa mais comum de síndrome de Cushing é o hipercortisolismo primário, resultante de um tumor funcionante adrenal. Se a doença é primária ou é um resultado de tratamento com corticosteroide, a secreção de ACTH será suprimida e o aumento da pigmentação da pele não ocorre. Entretanto, se a hipersecreção da adrenal é resultado de um tumor não pituitário, secretor de ACTH, os níveis de ACTH, algumas vezes, elevam-se o suficiente para aumentar a pigmentação da pele.

A secreção aumentada de cortisol causa ganho de peso, com uma distribuição de gordura centrípeta característica e uma "corcova de búfalo". A face parece ser mais redonda (deposição de gordura) e as bochechas podem ser avermelhadas, em parte devido à policitemia. Os membros serão finos, devido à perda de



● **Figura 42-16.** Vias esteroidogênicas na zona glomerulosa. A primeira reação comum na via, conversão do colesterol em pregnenolona por CYP11A1, não é mostrada. Note que as três últimas reações são catalisadas por CYP11B2. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)



● **Figura 42-17.** O receptor mineralocorticoide (MR) é protegido da ativação pelo cortisol pela enzima, 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11β-HSD2), que converte o cortisol em cortisona inativa. A cortisona pode ser convertida novamente em cortisol nas células-alvo de glicocorticoides pela enzima 11β-HSD tipo 1. GTF, fatores gerais de transcrição; MRE, elemento de resposta mineralocorticoide; GRE, elemento de resposta glicocorticoide. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

músculo esquelético (do aumento da proteólise) e a fraqueza muscular é evidente (da proteólise muscular e da hipocaliemia). A fraqueza dos músculos proximais é evidente, assim, o paciente pode ter dificuldade em subir escadas ou de se levantar de uma posição sentada. O acúmulo de gordura abdominal, associado à atrofia dos músculos abdominais e ao afinamento da pele resulta em um abdômen grande e protuberante. Ocorrem estrias abdominais púrpura como resultado do dano à pele pela proteólise prolongada, do aumento da gordura intra-abdominal e da perda do tônus muscular abdominal. A fragilidade capilar ocorre por causa do dano ao tecido conjuntivo de dos capilares. Os pacientes apresentam sinais de osteoporose e cicatrização deficiente de feridas. Apresenta, também, distúrbios metabólicos que incluem intolerância à glicose, hiperglicemia e resistência à insulina (Fig. 42-11). O hipercortisolismo prolongado pode levar à manifestação de diabetes melito. Devido à supressão do sistema imune, causada pelos glicocorticoides, os pacientes são mais suscetíveis à infecção. A atividade mineralocorticoide dos glicocorticoides e o possível aumento da secreção de aldosterona produzem retenção salina e, consequentemente, de água que resultam em hipertensão. A secreção excessiva de androgênio em mulheres pode produzir hirsutismo, padrão masculino de calvície e aumento do clitóris (síndrome adrenogenital).

NA CLÍNICA

Qualquer bloqueio nas enzimas que resulte na diminuição da síntese de cortisol aumenta, consequentemente, a secreção de ACTH e produz hiperplasia adrenal. A forma mais comum de hiperplasia adrenal congênita ocorre como resultado da **deficiência da enzima 21-hidroxilase (CYP21).** Estes indivíduos não podem produzir quantidades normais de cortisol, **desoxicortisol**, DOC, corticosterona ou aldosterona (Figs. 42-8 e 42-10, *C*). A produção deficiente de cortisol e sua consequente elevação dos níveis de ACTH, estimulam a esteroidogênese aumentando a síntese de produtos que são produzidos anteriormente à enzima deficiente, bem como os produtos da zona reticular. Como estes últimos incluem os androgênios adrenais, um feto feminino será virilizado. Esses indivíduos não são capazes de produzir mineralocorticoides, aldosterona, DOC e corticosterona, têm dificuldade de reter sais e manter o volume extracelular. Consequentemente, tendem a ser hipotensos. Caso o bloqueio seja na próxima etapa, **11β-hidroxilase** (CYP11B1), a DOC será formada e seus níveis se acumulam (Figs. 42-8 e 42-10, *C*). Sendo a DOC atividade mineralocorticoide significante e se seus níveis se elevarem, estes indivíduos tenderão a reter sal e água e se tornarem hipertensos.

CONCEITOS-CHAVE

1. A glândula adrenal é composta de um córtex que é de origem mesodérmica e uma medula que é de origem neuroectodérmica. O córtex produz hormônios esteroides e a medula produz catecolaminas.
2. As enzimas limitantes na síntese das catecolaminas medulares são a tirosina hidroxilase e a dopamina β-hidroxilase, que são induzidas por estímulo simpático, e a feniletanolamina-*N*-metiltransferase, que é induzida pelo cortisol.
3. As catecolaminas aumentam a glicose sérica e os níveis de ácidos graxos. Estimulam a gliconeogênese, glicogenólise e a lipólise. As catecolaminas aumentam o débito cardíaco, mas têm efeitos seletivos sobre o fluxo sanguíneo em diferentes órgãos.
4. O feocromocitoma é um tumor do tecido cromafim, que produz quantidades excessivas de catecolaminas. Os sintomas do feocromocitoma são, frequentemente, esporádicos e incluem hipertensão, dor de cabeça, sudorese, ansiedade, palpitações, dores no peito e hipotensão ortostática.
5. O córtex adrenal apresenta um zoneamento estrutural e funcional evidente: a zona glomerulosa produz o mineralocorticoide aldosterona, a zona fasciculada produz o glicocorticoide cortisol e a zona reticular produz os androgênios fracos DHEA e DHEAS.
6. O cortisol liga-se ao receptor glicocorticoide. Durante o estresse, o cortisol aumenta a glicose no sangue pelo aumento da gliconeogênese hepática e pela quebra das proteínas musculares para suprir os precursores gliconeogênicos. O cortisol também diminui a captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo e tem uma ação permissiva para o glucagon e catecolaminas. O cortisol tem múltiplos efeitos sobre outros tecidos. De um ponto de vista farmacológico, o mais importante é o efeito imunossupressivo/anti-inflamatório.
7. O cortisol é regulado pelo eixo CRH-ACTH-cortisol. O cortisol faz *feedback* negativo no hipotálamo, nos neurônios produtores de CRH, e nos corticotrofos pituitários. O CRH é regulado por várias formas de estresse, incluindo citocinas pró-inflamatórias, hipoglicemia, estresse neurogênico, hemorragia e por estímulos diurnos.
8. Os androgênios adrenais DHEA, DHEAS e androstenediona são precursores androgênicos. Essas substâncias podem ser convertidas, perifericamente, para androgênios ativos e respondem por cerca de 50% do androgênio circulante nas mulheres. Nos homens, o papel dos androgênios adrenais, se algum, permanece obscuro. Em mulheres, os androgênios adrenais, promovem o crescimento de pelos púbicos e axilares, e a libido. Androgênios adrenais excessivos nas mulheres podem ocasionar vários graus de virilização e disfunção ovariana.
9. A zona glomerulosa do córtex adrenal é o local de produção da aldosterona. A aldosterona é o mineralocorticoide natural mais forte encontrado em humanos. Esse mineralocorticoide promove a reabsorção de Na^+ e água pelos túbulos distais e dutos coletores, enquanto promove a secreção renal de K^+ e H^+. A aldosterona promove a absorção de água e Na^+ no cólon e glândulas salivares; também apresenta um efeito pró-inflamatório e fibrótico no sistema cardiovascular e causa hipertrofia e remodelação ventricular esquerda.
10. As principais ações da angiotensina II sobre o córtex adrenal são crescimento e vascularização da zona glomerulosa, aumento da atividade das enzimas StAR e CYP11B2 e aumento da síntese de aldosterona.
11. Os maiores estímulos para a produção de aldosterona são o aumento das concentrações de angiotensina II e $[K^+]$ sérico. O maior sinal inibidor é ANP.
12. A doença de Addison é decorrente da insuficiência adrenocortical. Sintomas comuns incluem hipotensão, hiperpigmentação, fraqueza muscular, anorexia, hipoglicemia e acidose hipercaliêmica.
13. A síndrome de Cushing resulta de uma hipercortisolemia. Se a base da doença é a secreção aumentada de adrenocorticotropina pituitária, a disfunção é chamada de doença de Cushing. Os sintomas comuns da síndrome de Cushing são: distribuição centrípeta de gordura, perda muscular, fraqueza dos músculos proximais, pele fina com estrias abdominais, fragilidade capilar, resistência à insulina e policitemia.
14. A hiperplasia adrenal congênita é causada por uma deficiência enzimática congênita que bloqueia a produção de cortisol. O bloqueio da enzima resulta em secreção elevada de ACTH, que estimula o crescimento adrenocortical e a secreção de precursores produzidos antes do bloqueio. A deficiência da 21-hidroxilase (CYP21B) é a forma mais comum da doença.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

CAPÍTULO 43

Sistemas Reprodutores Masculino e Feminino

Os dois componentes mais básicos do sistema reprodutor são as **gônadas** e o **trato reprodutor.** As gônadas (**testículos** e **ovários**) desempenham uma **função endócrina,** a qual é regulada pelo **eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal.** As gônadas são diferentes de outras glândulas endócrinas, pois também desempenham uma função exócrina **(gametogênese).** O trato reprodutor está envolvido em vários aspectos do desenvolvimento, função e transporte dos gametas e, na mulher, permite a fertilização, implantação e gestação. A gametogênese normal nas gônadas e o desenvolvimento e fisiologia do trato reprodutor são dependentes da função endócrina das gônadas. As ramificações clínicas desta dependência hormonal incluem infertilidade quando há baixa produção de hormônio sexual, genitália ambígua em função da expressão desregulada de hormônios ou receptores, e cânceres responsivos a hormônios, especialmente câncer uterino e de mama, em mulheres, e câncer de próstata, no homem.

SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO

O sistema reprodutor masculino evoluiu para uma **gametogênese contínua,** que **perdura por toda a vida,** associado à **inseminação interna,** ocasional, com uma **alta densidade de espermatozoide** ($> 60 \times 10^6$/mL em 3 a 5 mL de sêmen). Em um homem adulto, as funções básicas dos hormônios gonadais são (1) manter a gametogênese **(espermatogênese),** (2) manter o trato reprodutor masculino e a produção de sêmen, e (3) manter as características sexuais secundárias e a libido. Não existe uma ciclicidade geral dessa atividade no homem.

TESTÍCULO

Histofisiologia

Diferentemente dos ovários, os testículos se encontram fora da cavidade abdominal, no **escroto** (Fig. 43-1). Esta localização mantém a temperatura testicular cerca de 2 graus mais baixa do que a temperatura corporal, o que é crucial para um desenvolvimento ótimo do espermatozoide. O **testículo** humano é recoberto por uma cápsula de tecido conjuntivo e é dividido em cerca de 300 **lóbulos** por septos fibrosos (Fig. 43-2). Em cada lóbulo existem de duas a quatro alças de **túbulos seminíferos.** Cada alça esvazia-se em uma rede anastomótica de túbulos, denominada **rede do testículo.** Esta rede se continua com ductos menores, os **dúctulos eferentes,** que levam o espermatozoide do testículo para a cabeça do **epidídimo,** no polo superior do testículo (Fig. 43-2). Uma vez no epidídimo, o espermatozoide passa da **cabeça,** para o **corpo,** e em seguida para a **cauda** do epidídimo e, então, segue para o **ducto deferente.** O **espermatozoide** viável pode ser armazenado na cauda do epidídimo e no ducto deferente por vários meses.

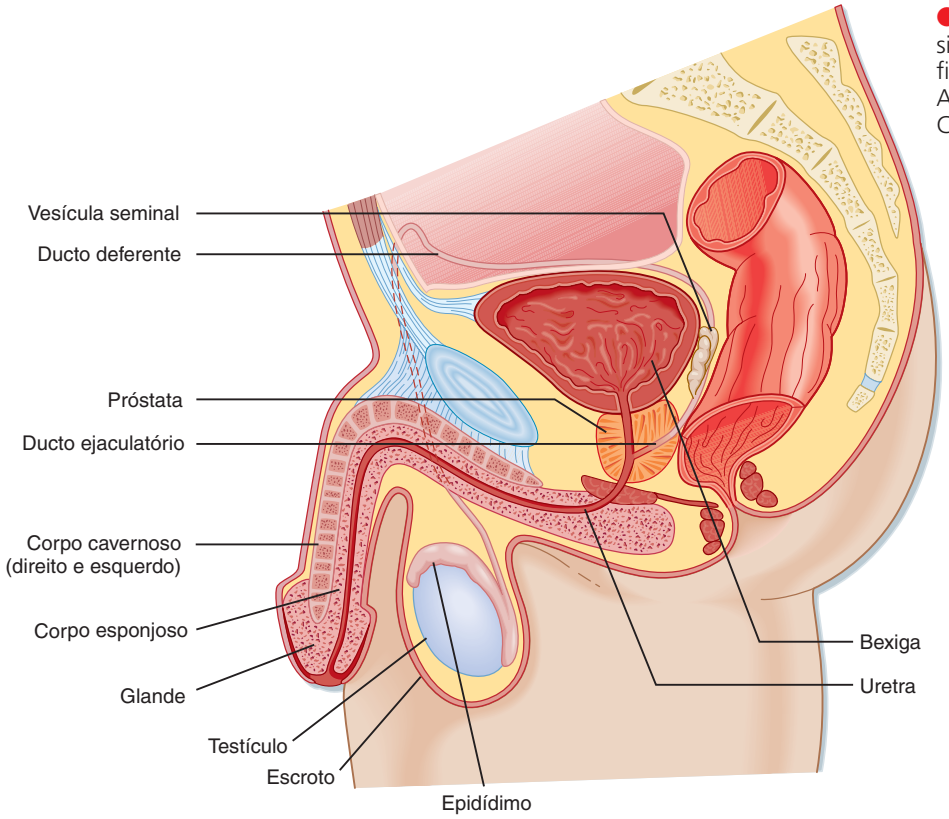
A presença dos túbulos seminíferos cria dois compartimentos em cada lóbulo: um compartimento intratubular, que é composto pelo **epitélio seminífero** do túbulo seminífero, e um compartimento peritubular, que é composto por elementos neurovasculares, células do tecido conjuntivo, células imunes, e as **"células intersticiais de Leydig"**, que têm como função principal produzir **testosterona** (Fig. 43-3).

Compartimento Intratubular

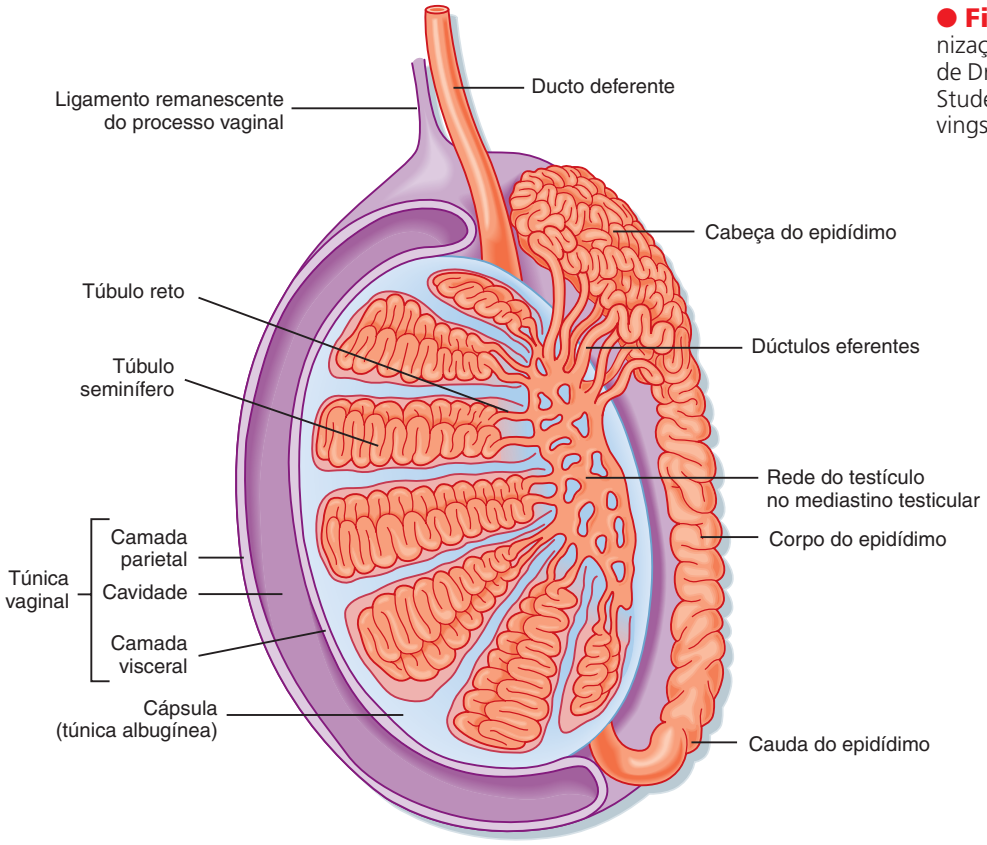
O túbulo seminífero é revestido por um complexo **epitélio seminífero** composto por dois tipos celulares: **células espermáticas** em vários estágios de **espermatogênese** e **células de Sertoli**, que são "células de suporte" em contato íntimo com todas as células espermáticas (Fig. 43-4).

Desenvolvimento das Células Espermáticas

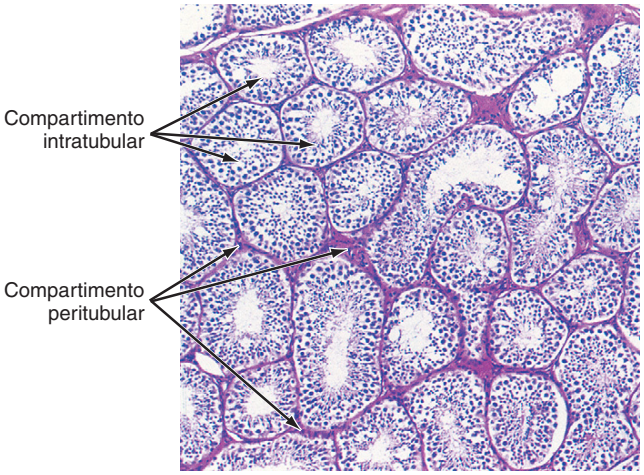
A espermatogênese envolve o processo de **mitose** e **meiose.** Células-tronco, denominadas **espermatogônias,** residem no nível basal do epitélio seminífero (Fig. 43-4). A espermatogônia se divide mitoticamente para gerar espermatogônias filhas **(espermatocitogênese).** Uma ou mais espermatogônias permanecem na população de células-tronco, firmemente aderidas à lâmina basal. Entretanto, a maioria destas espermatogônias filhas entra em divisão meiótica, o que resulta em um espermatozoide haploide quando a meiose se completa. Estas divisões são acompanhadas por **citocinese incompleta,** de forma que todas as células filhas mantêm-se interconectadas por uma ponte citoplasmática. Esta configuração contribui para a sincronia do desenvolvimento de uma população clonal de células espermáticas. A espermatogônia migra em direção apical, para longe da lâmina basal, à medida que entra na primeira prófase meiótica. Neste momento, elas são denominadas **espermatócitos primários** (Fig. 43-4). Durante a primeira prófase meiótica, ocorrem os processos característicos da reprodução sexual, envolvendo reduplicação cromossômica, sinapse, *crossing-over* e recombinação homóloga. O término da primeira divisão meiótica dá lugar aos **espermatócitos secundários,** os quais, rapidamente (*i. e.*, dentro de 20 minutos), completam a segunda divisão meiótica. Os produtos iniciais da meiose são **espermátides** haploides (Fig. 43-4). As espermátides são células



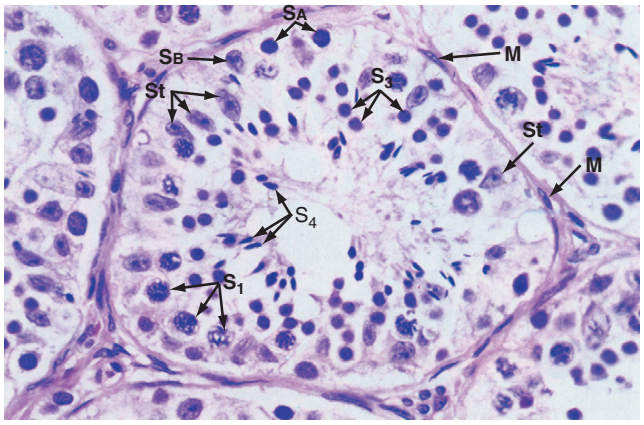
● **Figura 43-1.** Anatomia do sistema reprodutor masculino. (Modificado de Drake RL et al: Gray's Anatomy for Students, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.)



● **Figura 43-2.** Anatomia e organização dos testículos. (Modificado de Drake RL et al: Gray's Anatomy for Students, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.)



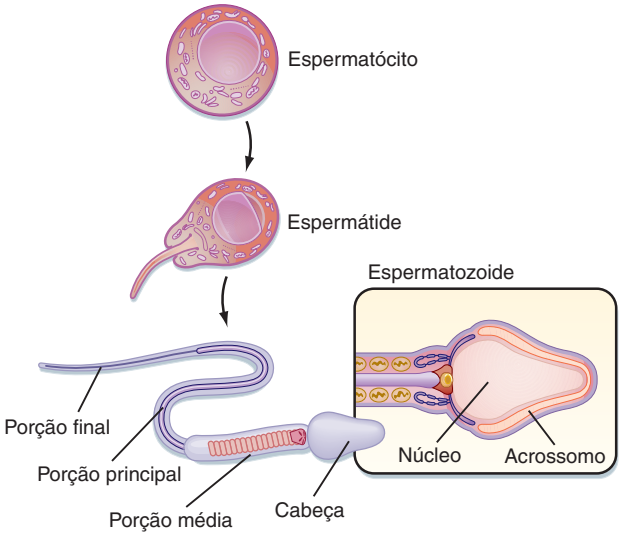
● **Figura 43-3.** Histologia de um lóbulo testicular. (De Young B et al: Wheater's Functional Histology. A Text and Colour Atlas, 5th ed. London, Churchill Livingstone, 2006.)



● **Figura 43-4.** Histologia de um túbulo seminífero. M, célula mioide logo abaixo da lâmina basal; S_1, espermatócito primário; S_3, espermátide; S_4, espermátide madura ou espermatozoide; S_B e S_A, espermatogônia; S_t, célula de Sertoli. (De Young B et al: Wheater's Functional Histology. A Text and Colour Atlas, 5th ed. London, Churchill Livingstone, 2006.)

menores e arredondadas, que sofrem uma notável metamorfose denominada **espermiogênse** (Fig. 43-5). Os produtos da espermiogênse são os espermatozoides. À medida que a espermátide sofre maturação para **espermatozoide,** o tamanho do núcleo se reduz e se forma uma cauda proeminente. A cauda contém estruturas microtubulares que propulsionam o espermatozoide, como um flagelo. A cromatina do núcleo do espermatozoide se condensa e a maioria do citoplasma é perdida. O acrossoma é uma estrutura delimitada por membrana na cabeça do espermatozoide, que atua como um lisossoma e contém enzimas hidrolíticas, importantes para a fertilização. Estas enzimas permanecem inativas até que a reação acrossômica ocorra (ver adiante).

Os espermatozoides (Fig. 43-4) são encontrados na superfície luminal dos túbulos seminíferos. A liberação dos espermatozoides, ou **espermiação,** é controlada pe-



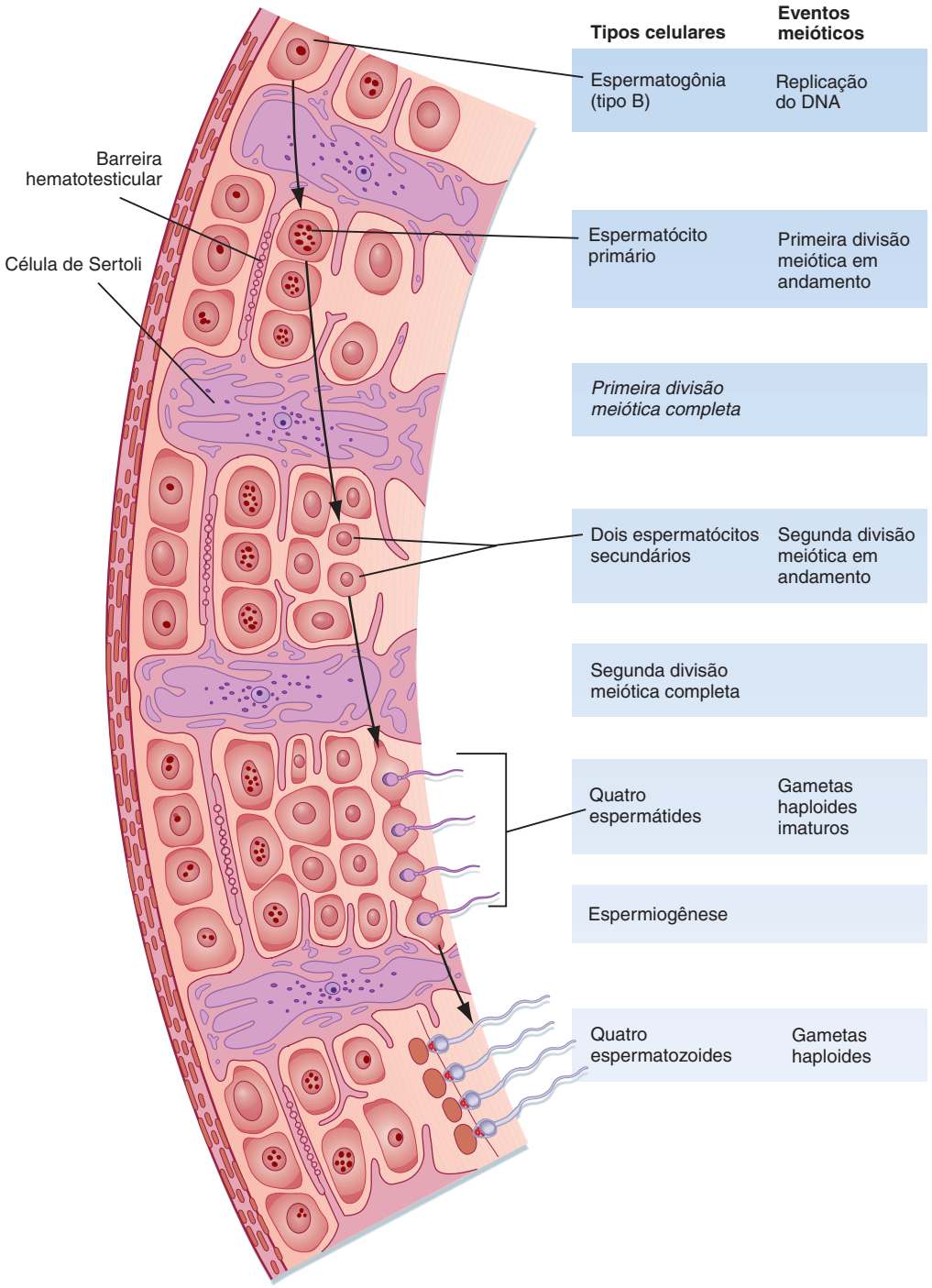
● **Figura 43-5.** Estrutura das células espermáticas durante o processo de espermatogênese e espermiogênese.

las células de Sertoli. O processo de espermatogênese dura cerca de 72 dias. Um grupo de espermatogônias adjacentes entra no processo a cada 16 dias, de forma que este é escalonado em um ponto ao longo de um túbulo seminífero. Além disso, o processo é escalonado ao longo do comprimento de um túbulo seminífero (*i. e.*, nem todas as espermatogônias iniciam o processo de espermatogênese ao mesmo tempo ao longo de todo o comprimento do túbulo ou em sincronia com todos os outros túbulos; existem cerca de 500 túbulos seminíferos por testículo; ver adiante). Devido aos túbulos seminíferos em cada testículo apresentarem cerca de 400 metros em comprimento, os espermatozoides estão sendo gerados, continuamente, em muitos locais no interior do testículo e a qualquer momento.

Célula de Sertoli

As **células de Sertoli** são as verdadeiras células epiteliais do epitélio seminífero e se estendem da lâmina basal ao lúmen (Fig. 43-4). As células de Sertoli circundam as células espermáticas e proporcionam suporte estrutural no epitélio; elas formam junções aderentes e comunicantes com células espermáticas em todos os estágios. Pela formação e destruição destas junções, as células de Sertoli guiam as células espermáticas em direção ao lúmen à medida que passam para os estágios tardios da espermatogênese. A espermiação requer a destruição final das junções entre célula de Sertoli e célula espermática.

Outra característica estrutural importante das células de Sertoli é a formação de junções compactas entre as células de Sertoli adjacentes (Fig. 43-6). Estas junções oclusivas, que ligam duas células de Sertoli, dividem o epitélio seminífero em um compartimento basal, contendo a espermatogônia e espermatócitos primários no estágio inicial, e um compartimento adluminal contendo espermatócitos primários em estágio avançado e todos os estágios subsequentes de células espermáticas. À medida que os espermatócitos primários iniciais se movimentam em direção apical, para longe da membrana basal, e para o compartimento adluminal, as junções compactas precisam ser desagregadas e reagregadas. Estas jun-



● **Figura 43-6.** Interações entre as várias células dos testículos na regulação hormonal da espermatogênese. (De Carlson BM: Human Embryology and Developmental Biology. Philadelphia, Mosby, 2004.)

ções compactas formam a base física para a **barreira hematotesticular** (Fig. 43-6), a qual cria um microambiente especializado e imunologicamente seguro para o desenvolvimento do espermatozoide. Bloqueando a difusão paracelular, as junções compactas restringem o movimento de substâncias entre o sangue e as células germinativas em desenvolvimento, por via de transporte trans-Sertoli e, desta maneira, permite que a célula de Sertoli controle a disponibilidade de nutrientes para as células germinativas.

A célula de Sertoli saudável é essencial para a viabilidade e desenvolvimento da célula espermática. Além disso, a espermatogênese é dependente da testosterona produzida pelas células de Leydig peritubulares (ver adiante). Todavia, são as células de Sertoli que expressam o **receptor para andrógeno** e não as células espermáticas em desenvolvimento. Da mesma forma, o hormônio folículo estimulante (FSH), produzido pela hipófise, também é necessário para uma produção máxima de espermatozoides e, novamente, são as células de Sertoli que expressam o **receptor para FSH** e não o espermatozoide em desenvolvimento. Assim, estes hormônios sustentam a espermatogênese indiretamente através do estimulo funcional das células de Sertoli.

As células de Sertoli apresentam múltiplas funções adicionais. Elas expressam a enzima CYP19 (também de-

nominada aromatase), a qual converte a testosterona, derivada das células de Leydig em um potente estrógeno, o 17β-estradiol (ver adiante). Esta produção local de estrógeno pode aumentar a espermatogênese em humanos. As células de Sertoli também produzem a **proteína de ligação a andrógeno** (ABP), a qual mantém um nível alto de andrógeno no compartimento adluminal, no lúmen dos túbulos seminíferos e na parte proximal do trato reprodutor masculino. As células de Sertoli também produzem uma grande quantidade de fluido. Este fluido proporciona um meio apropriado para manutenção do espermatozoide e auxilia na movimentação do espermatozoide imóvel do túbulo seminífero para o epidídimo. As células de Sertoli realizam uma importante função fagocítica, engolfando os **corpos residuais**, que correspondem ao citoplasma do espermatozoide que é descartado durante a espermiogênese.

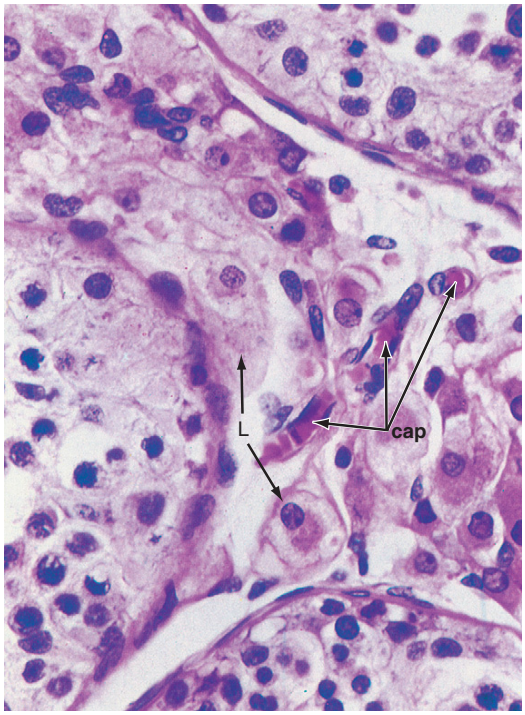
Finalmente, a célula de Sertoli tem um papel endócrino importante. Durante o desenvolvimento, as células de Sertoli produzem **hormônio antimülleriano** (**AMH;** também denominado **substância inibitória mülleriana**), a qual induz a regressão dos ductos müllerianos embrionários, que são programados para originar o trato reprodutor feminino (ver adiante). As células de Sertoli também produzem o hormônio **inibina**, que é um hormônio heterodimérico proteico, relacionado à família do fator de crescimento transformador-β. O FSH estimula a produção de inibina, a qual retroalimenta negativamente os gonadotrofos, inibindo a produção de FSH. Desta forma, a inibina mantém os níveis de FSH dentro de limites fisiológicos.

Compartimento Peritubular

O compartimento peritubular contém a célula endócrina primária do testículo, **a célula de Leydig** (Fig. 43-7). Este compartimento também contém os tipos celulares comuns do tecido conjuntivo frouxo e uma rede capilar peritubular riquíssima que proporciona nutrientes para os túbulos seminíferos (através das células de Sertoli) enquanto leva a testosterona para fora do testículo, em direção à circulação periférica.

Célula de Leydig

As células de Leydig são células esteroidogênicas do estroma. Estas células sintetizam colesterol *de novo*, assim como o adquirem através de receptores para lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e receptores para lipoproteínas de alta densidade (HDL) (também denominados receptor *scavenger* BI [SR-BI]), e o armazenam na forma de éster de colesterol, como descrito para as células adrenocorticais (Capítulo 42). O colesterol livre é gerado pela hidrolase do éster de colesterol e transferido para a membrana mitocondrial externa e, então, para a membrana mitocondrial interna, o que é dependente da proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR). Assim como em todas as células esteroidogênicas, o colesterol é convertido em pregnenolona pela CYP11A1. A pregnenolona é então processada em progesterona, 17-hidroxiprogesterona, e androstenediona pela 3β-hidroxiesteroide desidrogenase **(3β-HSD)** e **CYP17** (Fig. 43-8). Recordando do Capítulo 42, a CYP17 é uma enzima bifuncional com **atividade 17-hidroxilase** e **atividade 17,20-liase.** Na célula de Leydig a CYP17 é muito ativa nas atividades. Considerando-se a esteroidogênese, a célula de Leydig se assemelha à célula da zona reticular, mas expressa um nível maior de 3β-HSD,



● **Figura 43-7.** Histologia do espaço peritubular contendo células de Leydig (L) ricamente vascularizado por capilares peritubulares (cap). (Modificado de Young B et al: Wheater's Functional Histology. A Text and Colour Atlas, 5th ed. London, Churchill Livingstone, 2006.)

de forma que a **via Δ4** é essencialmente favorecida. Outra grande diferença é a expressão de uma isoforma da **17β-hidroxiesteroide desidrogenase (17β-HSD tipo 3)** específica pela célula de Leydig, a qual converte **androstenediona** em **testosterona** (Fig. 43-8).

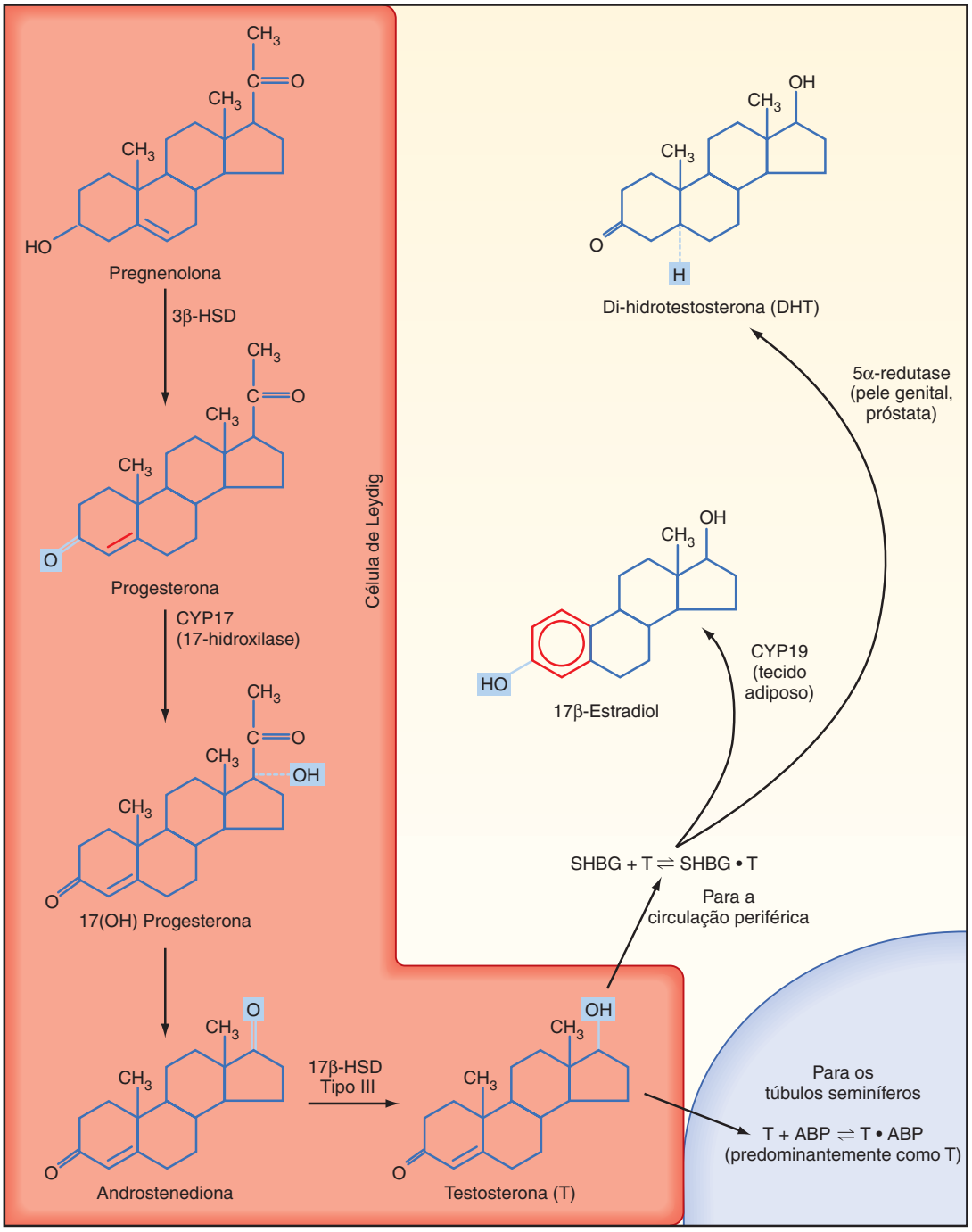
DESTINOS E AÇÕES DOS ANDRÓGENOS

Andrógeno Intratesticular

A testosterona produzida pelas células de Leydig tem diversos destinos e múltiplas ações. Devido à proximidade das células de Leydig dos túbulos seminíferos, quantidades significativas de testosterona se difundem para os mesmos e são concentradas no compartimento adluminal pela ABP (Fig. 43-8). Os níveis de testosterona nos túbulos seminíferos são mais de 100 vezes superiores aos níveis de testosterona circulantes, e são necessários para a espermatogênese normal. Como mencionado, as células de Sertoli expressam a enzima **CYP19 (aromatase),** a qual converte uma pequena quantidade de testosterona em um estrógeno altamente potente, o **17β-estradiol.** As células espermáticas humanas expressam pelo menos uma isoforma do **receptor de estrogênio** e existe alguma evidência, em homens deficientes em aromatase, de que este estrógeno produzido localmente otimiza a espermatogênese em humanos.

Conversão Periférica em Estrógeno

Em diversos tecidos (especialmente no tecido adiposo), a testosterona é convertida em estrógeno (Fig. 43-8).



● **Figura 43-8.** Via esteroidogênica nas células de Leydig (o primeiro passo da conversão de colesterol em pregnenolona foi omitido). A testosterona é sequestrada pela ligação com a proteína de ligação a andrógeno (ABP), nos túbulos seminíferos, ou circula na circulação periférica, ligada a globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG), e pode ser perifericamente convertida em di-hidrotestosterona ou 17β-estradiol. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd Ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

Estudos envolvendo homens com deficiência de aromatase demonstraram que uma incapacidade de produzir estrógeno resulta em estatura alta devida à falta de fechamento epifisário em ossos longos e osteoporose. Assim, o estrógeno periférico desempenha um importante papel na maturação e biologia dos ossos do homem. Estes estudos também demonstraram o efeito do estrógeno promovendo a sensibilidade à insulina, melhorando os perfis de lipoproteínas (*i. e.*, aumentando HDL e reduzindo triglicerídeos e LDL), e estabelecendo o *feedback* negativo com as gonadotrofinas hipofisárias.

Conversão Periférica de Di-hidrotestosterona

A testosterona também pode ser convertida em um potente **andrógeno não aromatizado,** a **5α–di-hidrotestosterona (DHT),** pela enzima **5α–redutase** (Fig. 43-8).

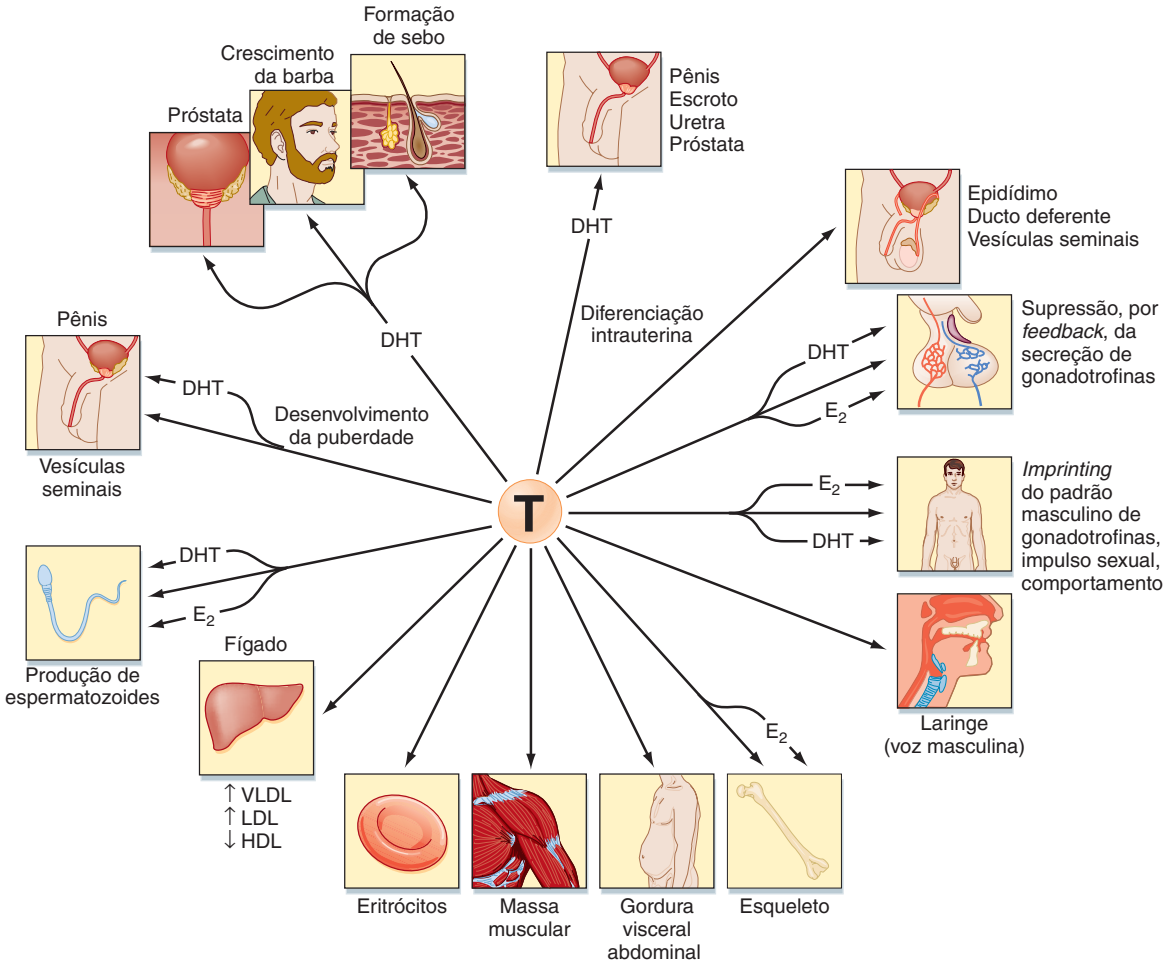
Existem duas isoformas da 5α-redutase, tipo 1 e tipo 2. Os principais locais de expressão da 5α–redutase 2 são o trato urogenital masculino, a pele genital, os folículos pilosos e o fígado. A 5α–redutase 2 gera DHT, o qual é necessário para a masculinização da genitália externa *in utero* e para muitas das mudanças associadas à puberdade, incluindo crescimento e atividade da próstata (ver adiante), crescimento do pênis, escurecimento e pregueamento do escroto, crescimento de pelos pubianos e axilares, crescimento de pelos faciais e corporais e aumento da massa muscular (Fig. 43-9). O início da expressão da 5α-redutase 1 ocorre na puberdade. Esta isoenzima é expressa essencialmente na pele e contribui para a atividade das glândulas sebáceas e a acne associada à puberdade. Devido ao DHT possuir forte efeito promotor do crescimento (*i. e.*, trófico) em seus órgãos alvo, o desenvolvimento de **inibidores seletivos da 5α-redutase 2** beneficiou o tratamento de hipertrofia prostática e câncer prostático.

Ações Periféricas da Testosterona

A testosterona tem ação direta (*i. e.*, sem conversão em DHT) em vários tipos celulares (Fig. 43-9). Como mencionado, a testosterona regula a função da célula de Sertoli. Ela induz o desenvolvimento do trato masculino dos ductos mesonéfricos na ausência de 5α-redutase. A testosterona tem vários efeitos metabólicos, incluindo o aumento das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e LDL, enquanto reduz a HDL, promove a deposição de tecido adiposo abdominal, aumenta a produção de eritrócitos, promove o crescimento e higidez dos ossos, e exerce um efeito anabolizante proteico nos músculos. A testosterona é suficiente para manter a função erétil e a libido.

Mecanismo da Ação Andrógena

A testosterona e a DHT atuam pelo um mesmo receptor androgênico (AR). Na ausência de ligante, o AR encontra-se no citoplasma, acoplado a proteínas chaperonas. A ligação testosterona-AR ou DHT-AR causa dissociação das proteínas chaperonas, seguida de translocação nuclear do complexo andrógeno-AR, dimerização, ligação a um **elemento de resposta ao andrógeno (ARE)**, e recrutamento de proteínas co-ativadoras e fatores gerais de transcrição para a vizinhança de um promotor gênico específico. Ainda é incerto como a testosterona e a DHT diferem em sua capacidade de ativar o AR no contexto de diferentes tipos celulares, apesar da presença de diferentes proteínas co-ativadoras em diferentes tipos celulares estar, provavelmente, envolvida.



● **Figura 43-9.** Gama dos efeitos da testosterona (T). Note que alguns efeitos resultam da ação da própria testosterona, enquanto outros são mediados pela diidrotestosterona (DHT) e estradiol (E_2), após estes serem produzidos da testosterona. VLDL, LDL, HDL, lipoproteínas de densidade muito baixa, baixa densidade e alta densidade, respectivamente.

Transporte e Metabolismo de Andrógenos

Quando a testosterona entra na circulação periférica, ela se liga a proteínas séricas, rapidamente atingindo um equilíbrio. Cerca de 60% da testosterona circulante está ligada à globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG), 38% estão ligados à albumina, e cerca de 2% permanece como hormônio "livre". A testosterona e seus metabólitos são essencialmente excretados pela urina. Quase 50% dos andrógenos excretados são encontrados como **17-cetosteroides urinários,** com grande parte dos remanescentes sendo andrógenos conjugados ou derivados diol ou triol. Apenas cerca de 30% dos 17-cetosteroides urinários são provenientes dos testículos, o restante é produzido de andrógenos adrenais. Os andrógenos são conjugados com glicuronato ou sulfato no fígado e os **esteroides conjugados** são excretados na urina.

EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO-TESTICULAR

O testículo é regulado por um eixo endócrino (Fig. 43-10) que compreende neurônios parvocelulares hipotalâmicos, produtores de **hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH),** e **gonadotrofos hipofisários,** que produzem tanto **hormônio luteinizante (LH)** como **hormônio folículo estimulante (FSH).**

Regulação da Função da Célula de Leydig

A célula de Leydig expressa o **receptor para LH,** o qual atua nas células de Leydig de forma muito semelhante à que o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) atua nas células da zona fasciculada no córtex da adrenal (Capítulo 42). Os efeitos rápidos incluem hidrólise dos ésteres de colesterol e nova expressão da proteína StAR. Efeitos menos agudos incluem um aumento na expressão dos genes para as enzimas esteroidogênicas e a expressão de receptores para LDL e SR-BI (o receptor para HDL). A longo prazo, o LH promove o crescimento e a proliferação das células de Leydig.

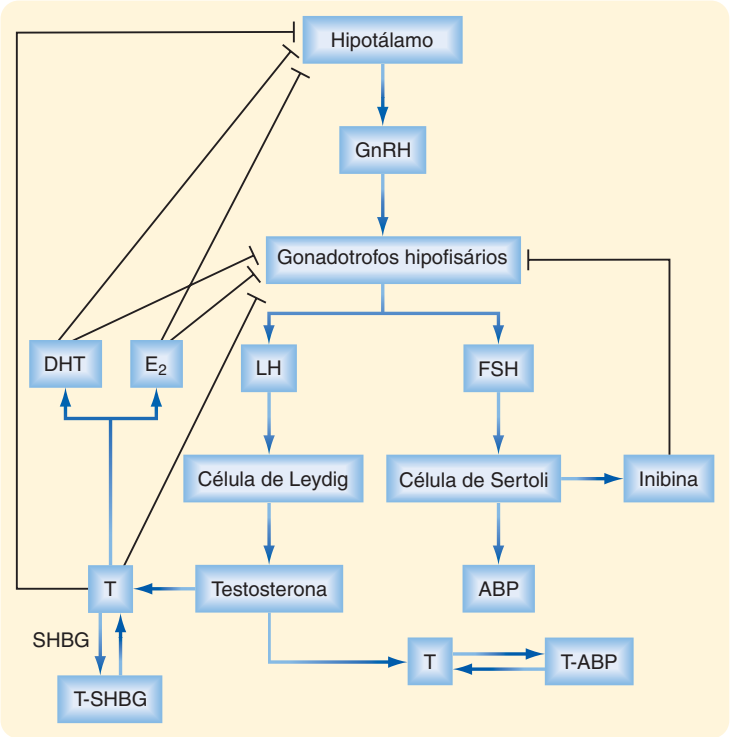
A testosterona retroalimenta negativamente a produção de LH pelos gonadotrofos hipofisários, seja na forma de testosterona, seja na de seus metabólitos, DHT e 17β-estradiol. Todos os três hormônios esteroides inibem a expressão do β-LH e do receptor de GnRH. Eles também inibem a liberação de GnRH pelos neurônios hipotalâmicos (Fig. 43-10).

Regulação da Função da Célula de Sertoli

A célula de Sertoli é estimulada tanto pela testosterona como pelo FSH. Além de estimular a síntese de proteínas envolvidas no aspecto funcional de "célula de suporte" da célula de Sertoli (p. ex., ABP), o FSH estimula a síntese da proteína dimérica **inibina.** A inibina é induzida pelo FSH e retroalimenta negativamente o gonadotrofo, inibindo seletivamente a produção de FSH (Fig. 43-10).

TRATO REPRODUTOR MASCULINO

Quando os espermatozoides emergem dos dúctulos eferentes, deixam a gônada e penetram no trato reprodutor masculino (Fig. 43-1). Os segmentos do trato são os seguintes: o **epidídimo** (**cabeça**, **corpo** e **cauda**), o **ducto deferente,** o **ducto ejaculatório,** a uretra prostática, a uretra membranosa e a uretra peniana. Diferentemente do trato feminino, existe um **lúmen contíguo** do túbulo seminífero até o final do trato masculino



● **Figura 43-10.** O eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular. Abreviações como nas outras figuras.

NO NÍVEL CELULAR

Existe uma importante "brecha" no eixo reprodutor masculino, que é baseada no fato dos níveis intratesticulares de testosterona precisarem ser 100 vezes maiores que o nível circulante de hormônio, para manter as taxas normais de espermatogênese; entretanto, são os níveis circulantes de testosterona que estabelecem o *feedback* negativo com a hipófise e o hipotálamo. Isto significa que a administração exógena de testosterona pode elevar os níveis circulantes níveis suficientes para inibir o LH, mas não o suficiente para se acumular nos testículos na concentração necessária para a espermatogênese normal. Entretanto, os níveis reduzidos de LH irão reduzir a produção intratesticular de testosterona pelas células de Leydig, o que resulta em níveis reduzidos de espermatogênese (Fig. 43-11). Esta "brecha" está atualmente sendo investigada como uma estratégia possível para o desenvolvimento de um **contraceptivo oral masculino.** Ela também é a base para a **esterilidade** em alguns casos de **abuso de esteroides** em homens.

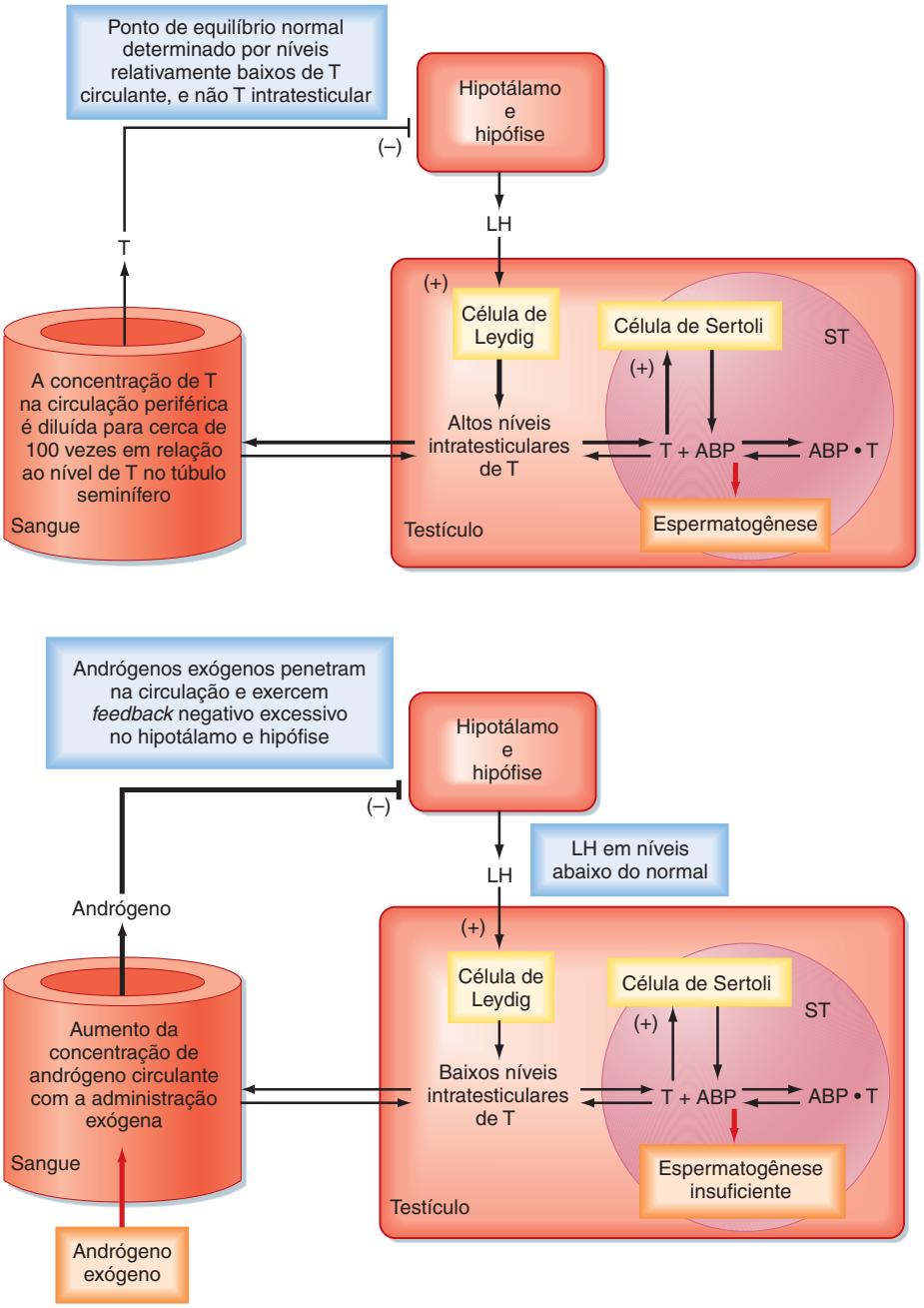


Figura 43-11. A diferença nas concentrações da testosterona intratesticular *versus* testosterona circulante e sua importância no eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular. **Painel superior,** Retroalimentação em um homem adulto. **Painel inferior,** A administração de testosterona (ou um análogo androgênico) aumenta os níveis de testosterona (andrógeno) circulante, consequentemente aumenta o *feedback* negativo da liberação de LH. Níveis reduzidos de LH diminuem a atividade da célula de Leydig e a produção intratesticular de andrógeno. Níveis reduzidos de testosterona intratesticular resultam na redução da produção de espermatozoides e podem causar infertilidade. Note que o *feedback* pela inibina foi omitida deste diagrama. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

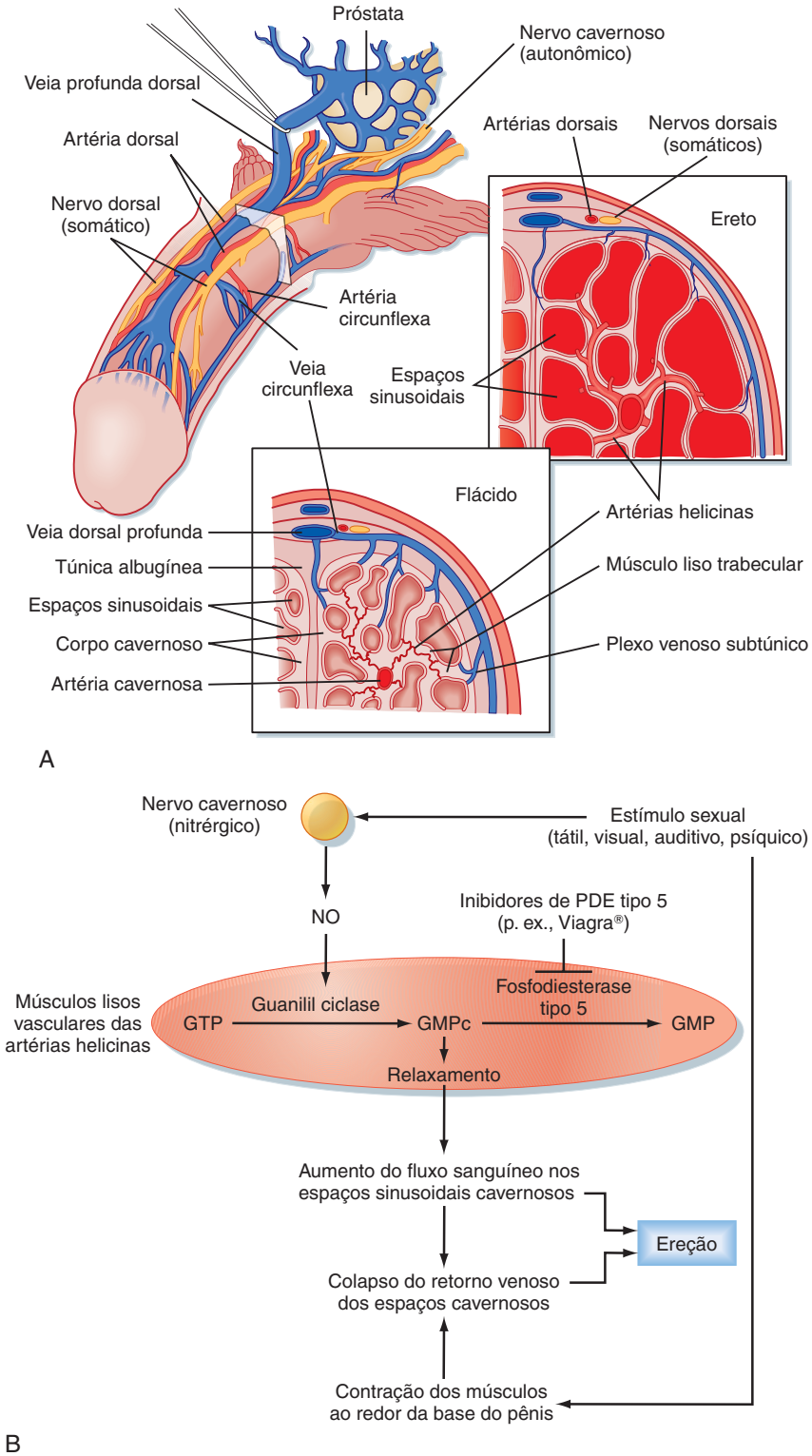
(*i. e.*, a ponta da uretra peniana), e o trato reprodutor masculino se conecta ao **trato urinário distal** (*i. e.*, **uretra masculina**). Além de conduzir o espermatozoide, as funções primárias do trato reprodutor masculino são as seguintes:

1. *Maturação espermática*. O espermatozoide permanece cerca de 1 mês no epidídimo, onde sofre maturação. O epitélio do epidídimo é secretório e adiciona diversos componentes ao fluido seminal. Os espermatozoides que penetram na cabeça do epidídimo são pouco móveis, mas são muito móveis unidirecionalmente no momento em que deixam a cauda do epidídimo. Os espermatozoides também passam por um processo de **decapacitação,** o qual envolve mudanças na membrana celular para evitar que os espermatozoides sofram a reação acrossômica antes do contato com o óvulo (ver adiante). O espermatozoide se torna capacitado pelo trato reprodutor feminino na tuba uterina. A função do epidídimo é dependente dos complexos testosterona-ABP luminais que são provenientes dos túbulos seminíferos e da testosterona do sangue.
2. *Armazenamento e emissão do espermatozoide*. O espermatozoide é armazenado na cauda do epidídimo e no ducto deferente por vários meses, sem que haja perda de viabilidade. A principal função do ducto deferente, além de proporcionar um local de armazenamento, é a de propelir o espermatozoide para a uretra masculina durante o ato sexual. O ducto deferente possui uma camada muscular bastante espessa, a qual é ricamente enervada por nervos simpáticos. Normalmente, em resposta à estimulação tátil repetitiva do pênis durante o coito, a camada muscular do ducto deferente recebe surtos de estimulação simpática que causam contrações peristálticas. O esvaziamento do conteúdo do ducto deferente na uretra prostática é denominado **emissão.** A emissão precede imediatamente a **ejaculação,** a qual é a propulsão do sêmen para fora da uretra masculina (ver adiante).
3. *Produção e mistura do espermatozoide com o conteúdo seminal*. Durante a emissão, a contração do ducto deferente coincide com a contração das capas musculares de duas glândulas sexuais acessórias, as **vesículas seminais** (direita e esquerda) e a **próstata** (a qual circunda a uretra prostática). Neste ponto, o espermatozoide é misturado com todos os componentes do **sêmen.** As vesículas seminais secretam aproximadamente 60% do volume. Estas glândulas são a fonte primária de **frutose,** um nutriente fundamental para o espermatozoide. As vesículas seminais também secretam **semenogelinas,** as quais induzem a coagulação do sêmen imediatamente após a ejaculação. As secreções alcalinas da próstata, que compõem cerca de 30% do volume, possuem grandes quantidades de **citrato, zinco, espermina** e **fosfatase ácida.** O **antígeno prostático específico (PSA)** é uma serina-protease que liquefaz o sêmen coagulado após alguns minutos. O PSA pode ser detectado no sangue em condições de infecção prostática, hipertrofia prostática benigna e carcinoma prostático; sendo atualmente utilizado como um indicador da saúde prostática. Os tampões predominantes no sêmen são fosfato e bicarbonato. Uma terceira glândula acessória, a **glândula bulbouretral** (também denominadas glândulas de Cowper), se esvazia na uretra peniana em resposta à excitação sexual antes da emissão e ejaculação. Esta secreção é rica em muco, o que lubrifica, limpa e tampona a uretra. A contagem espermática média é entre 60 a 100 milhões/mL de sêmen. Homens com contagem espermática inferior a 20 milhões/mL, menos de 50% de espermatozoides móveis, ou menos de 60% de espermatozoides com conformação normal são, usualmente, inférteis.
4. *Ereção e ejaculação*. A emissão e a ejaculação ocorrem durante o coito em resposta a um arco reflexo que envolve estimulação sensorial do pênis (via nervo pudendo), seguida de estimulação motora simpática do músculo liso do trato masculino e estimulação motora somática da musculatura associada à base do pênis. Entretanto, para que ocorra a relação sexual em primeiro lugar, o homem tem que atingir e manter a **ereção** do **pênis.** O pênis evoluiu como um órgão introdutor, projetado para separar as paredes da vagina, atravessar o espaço potencial do lúmen vaginal e depositar o sêmen na porção distal do lúmen vaginal, próximo ao colo do útero. Este processo de **inseminação interna** pode ser realizado apenas se o pênis estiver endurecido pelo processo de ereção.

A ereção é um evento neurovascular. O pênis é composto de três corpos eréteis: dois **corpos cavernosos** e um **corpo esponjoso** (Fig. 43-12, *A*). A uretra peniana atravessa o corpo esponjoso. Estes três corpos são compostos de **tecido erétil —** uma rede anastomótica de **espaços vasculares cavernosos** potenciais, recobertos por endotélio contínuo dentro de um suporte de tecido conjuntivo frouxo. Durante o **estado flácido,** flui pouco sangue pelos espaços cavernosos (Fig. 43-12, *A*). Isto se deve à vasoconstrição da vasculatura (denominada artérias helicinas) e desvio do fluxo sanguíneo para fora dos espaços cavernosos. Em resposta à excitação sexual, os nervos parassimpáticos cavernosos que inervam a musculatura lisa vascular das artérias helicinas liberam óxido nítrico (NO). O NO ativa a guanilil ciclase, e desta forma eleva o GMPc, o qual reduz a $[Ca^{++}]$ intracelular e causa o relaxamento muscular (Fig. 43-12, *B*). A vasodilatação permite que o sangue flua para os espaços cavernosos, induzindo o ingurgitamento e a ereção. Ele também pressiona as veias do pênis e reduz a drenagem venosa (Fig. 43-12, *B*).

NA CLÍNICA

Uma incapacidade de atingir ou manter uma ereção é denominada **disfunção erétil (DE)** e é uma causa de infertilidade. Múltiplos fatores podem levar à DE, incluindo produção insuficiente de andrógeno; dano neurovascular (p. ex., de diabetes melito, lesão de medula espinhal); dano estrutural ao pênis, períneo, ou pélvis; fatores psicogênicos (p. ex., depressão, ansiedade de performance); e medicações prescritas e drogas recreacionais, incluindo álcool e tabaco. Um grande avanço no tratamento de algumas formas de disfunção erétil é o uso de inibidores seletivos de GMPc-fosfodiesterases (p. ex., **Viagra**), os quais auxiliam na manutenção de uma ereção (Fig. 43-12, *B*).



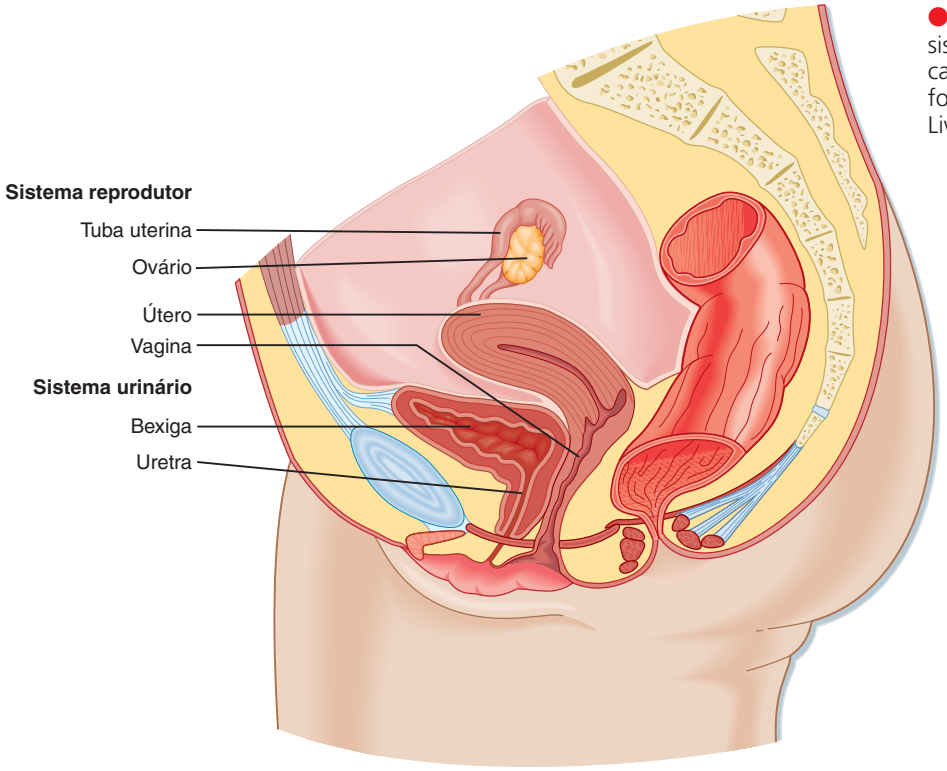
● **Figura 43-12.** **A,** Disposição da vasculatura e do tecido cavernoso no pênis. Durante o estado flácido, o fluxo sanguíneo para os espaços cavernosos é limitado pela contração das artérias helicinas. (De Bhasun S et al. In Larsen P et al [eds]: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2003.) **B,** Esquema dos eventos neurovasculares que levam à ereção peniana.

ANDROPAUSA

Não existe **andropausa** definida no homem. Entretanto, à medida que o homem envelhece a sensibilidade gonadal ao LH se reduz e a produção de andrógenos decai. À medida que isto ocorre, os níveis séricos de LH e FSH aumentam. Apesar de a produção de espermatozoide, tipicamente, iniciar seu declínio após os 50 anos de idade, muitos homens podem manter uma função reprodutiva e espermatogênese por toda sua vida.

SISTEMA REPRODUTOR FEMININO

O sistema reprodutor feminino é composto das gônadas, denominadas **ovários,** e do trato reprodutor femi-



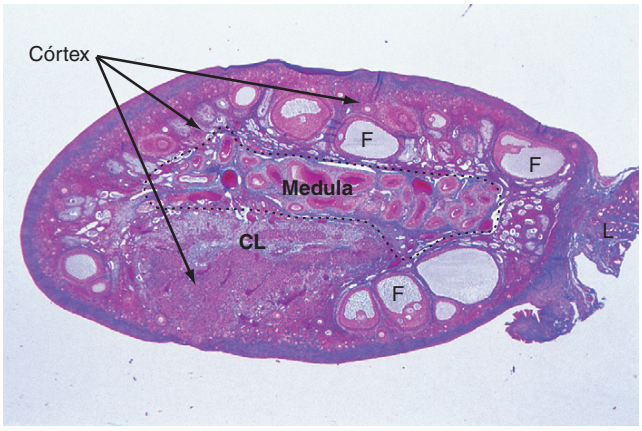
● **Figura 43-13.** Anatomia do sistema reprodutor feminino (Modificado de Drake RL et al: Gray's Anatomy for Students. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.)

nino, o qual inclui as **tubas uterinas, útero, colo uterino, vagina** e **genitália externa.**

OVÁRIO

O ovário está localizado dentro de uma dobra do peritônio denominada **ligamento largo,** normalmente próximo à parede lateral da cavidade pélvica (Fig. 43-13). Como o ovário se estende para dentro da cavidade peritoneal, os óvulos liberados permanecem brevemente na cavidade peritoneal antes de ser capturados pela tuba uterina.

O ovário é dividido em um córtex externo e uma medular interna (Fig. 43-14). Elementos neurovasculares inervam a camada medular do ovário. O córtex do ovário é composto de um estroma densamente celular. No interior deste estroma se encontram os **folículos ovarianos** (Fig. 43-14), que contêm um oócito primário circundado por células foliculares. O córtex é recoberto por uma cápsula de tecido conjuntivo, a túnica albugínea, e uma camada de epitélio simples consistindo em **células epiteliais da superfície ovariana.** Não existem ductos emergindo do ovário para conduzir seus gametas para o trato reprodutor. Desta forma, o processo de ovulação envolve um evento inflamatório que causa erosão da parede do ovário. Após a ovulação, as células epiteliais da superfície ovariana rapidamente se dividem para reparar a parede.



● **Figura 43-14.** Histologia do ovário. CL, corpo lúteo; F, folículo. (Modificado de Young B et al: Wheater's Functional Histology. A Text and Colour Atlas, 5th ed. London, Churchill Livingstone, 2006.)

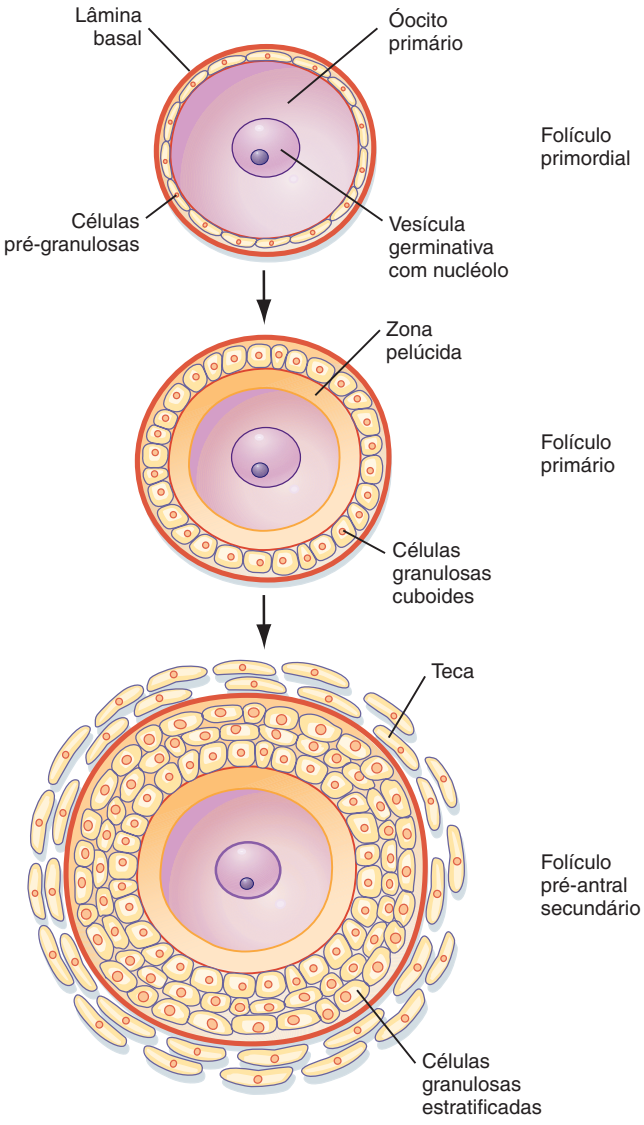
Crescimento, Desenvolvimento e Função do Folículo Ovariano

O folículo ovariano é a unidade funcional do ovário e tem tanto funções gametogênicas como endócrinas. Uma secção histológica do ovário de uma mulher antes da menopausa, ciclando normalmente, contém estruturas foliculares em muitos estágios diferentes de desenvolvimento. O histórico de vida de um folículo pode ser dividido nos seguintes estágios:

1. Folículo primordial quiescente
2. Folículo pré-antral (primário e secundário) em crescimento
3. Folículo antral (terciário) em crescimento
4. Folículo dominante (pré-ovulatório, graafiano)
5. Folículo dominante no período periovulatório
6. Corpo lúteo (da menstruação ou da gestação)
7. Folículos atrésicos

Folículo Primordial Quiescente

Crescimento e Organização. Os folículos primordiais quiescentes (Fig. 43-15) representam a estrutura folicular mais precoce e simples do ovário. Os folículos primordiais aparecem durante a metade da gestação, pela interação entre gametas e células somáticas. As células germinativas primordiais que migraram para a gônada continuam a se dividir mitoticamente, como oogônias, até o quinto mês de gestação em humanos. Neste ponto, aproximadamente sete milhões de oogônias entram no processo de meiose e se tornam **oócitos primários.** Os oócitos primários são, então, circundados por um epitélio simples de **células foliculares** somáticas, desta forma, dando origem aos folículos primordiais (Fig. 43-15). As células foliculares estabelecem **junções comunicantes** umas com as outras e também com os oócitos. As próprias células foliculares representam um verdadeiro epitélio avascular, circundado por uma lâmina basal. De forma semelhante à interação da célula de Sertoli com o espermatozoide, uma subpopulação de células granulosas permanece intimamente ligada aos oócitos durante o seu desenvolvimento. As células granulosas fornecem nutrientes como aminoácidos, ácidos nucleicos e piruvato para sustentar a maturação do oócito.



● **Figura 43-15.** Desenvolvimento de um folículo primordial até um folículo pré-antral secundário. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

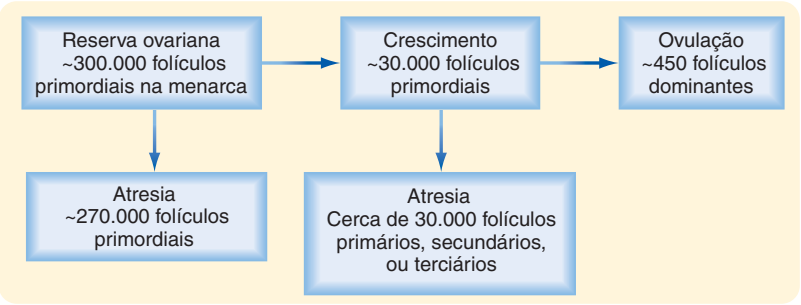
Os folículos primordiais representam os folículos de reserva do ovário (Fig. 43-16). Esta reserva é reduzida de um número inicial de 7 milhões para menos de 300 mil folículos na maturidade sexual. Destes, uma mulher ovulará cerca de 450, entre a menarca (primeiro ciclo menstrual) e a menopausa (cessação dos ciclos menstruais). Na menopausa, menos de 1.000 folículos primordiais restam no ovário. Os folículos primordiais são perdidos principalmente por morte, como resultado de atresia folicular. Entretanto, um pequeno subgrupo de folículos primordiais entrará em crescimento folicular em ondas. Devido ao fato da reserva folicular ovariana ser um número fixo e finito, a velocidade com que os folículos primordiais quiescentes morrem ou iniciam seu desenvolvimento (ou ambos) determinará a expectativa de vida reprodutiva de uma mulher. A idade da menopausa tem um forte componente genético, mas também é influenciada por fatores ambientais. Por exemplo, o tabagismo reduz significativamente a reserva ovariana. Uma taxa excessivamente rápida de atresia ou desenvolvimento reduzirá a reserva e dará origem à insuficiência ovariana prematura.

As gonadotrofinas hipofisárias mantêm uma reserva ovariana normal pela promoção da saúde geral do ovário. Entretanto, a velocidade com que os folículos primordiais quiescentes entram no processo de crescimento parece ser independente das gonadotrofinas hipofisárias. A decisão de um folículo em descanso de entrar na fase inicial de crescimento é principalmente dependente de fatores parácrinos intraovarianos, que são produzidos tanto pelas células foliculares como pelos oócitos.

Gameta. Nos folículos primordiais, o gameta é derivado da oogônias que iniciou a primeira divisão meiótica e que são chamadas de oócitos primários. Os oócitos primários progridem por grande parte da prófase da primeira divisão meiótica (denominada prófase I) em um período de duas semanas e, então, param no estágio de **diplóteno.** Este estágio é caracterizado pelo descondenso da cromatina, o que auxilia a transcrição necessária para maturação do oócito. A interrupção da meiose neste estágio, que pode durar até 50 anos, parece ser devida a uma "incompetência de maturação" ou falta das proteínas do ciclo celular necessárias para a finalização da meiose. O núcleo do oócito, denominado de **vesícula germinativa**, permanece intacto neste estágio.

Folículos Pré-antrais em Crescimento

Crescimento e Organização. O primeiro estágio de crescimento folicular é o **pré-antral,** o que se refere ao desenvolvimento que ocorre antes da formação de uma **cavidade antral** preenchida por líquido. Um dos primeiros sinais visíveis de crescimento folicular é o aparecimento de células granulosas cuboides. Neste ponto, o folículo é denominado **folículo primário** (Fig. 43-15). À medida que as células granulosas proliferam, formam um epitélio com múltiplas camadas (*i. e.*, estratificado) ao redor do oócito. Neste ponto, o folículo é denominado **folículo secundário** (Fig, 43-15).



● **Figura 43-16.** Destino dos folículos ovarianos. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

Quando o folículo secundário adquire três a seis camadas de células granulosas, ele secreta fatores parácrinos, que induzem as células do estroma adjacente a se diferenciarem em **células epitelioides da teca.** As células da teca formam uma camada achatada de células ao redor do folículo. Uma vez formada uma camada da teca, o folículo passa a ser denominado **folículo pré-antral maduro** (Fig. 43-15). Em humanos, são necessários vários meses até que um folículo primário atinja o estágio pré-antral maduro.

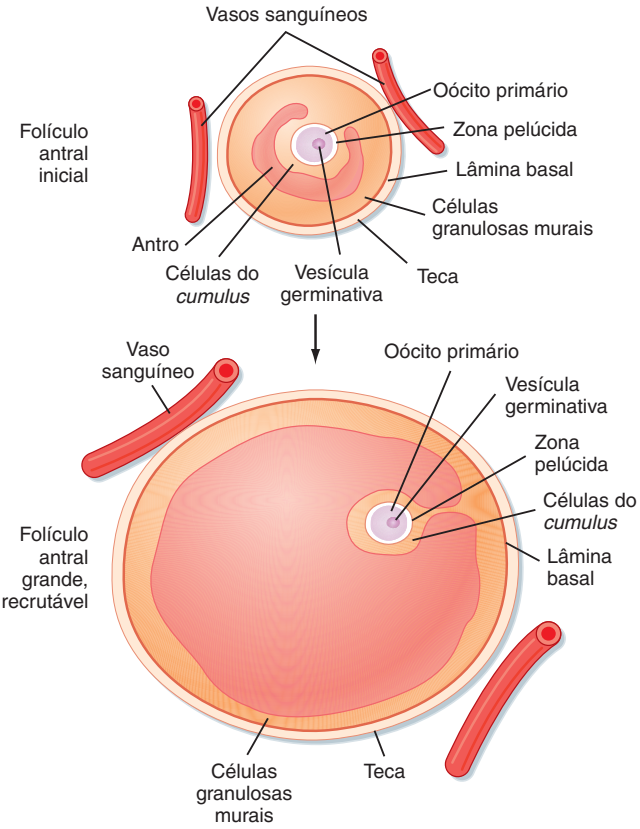
O desenvolvimento folicular está associado a uma movimentação do folículo do córtex externo para o córtex interno, próximo à vasculatura da medula ovariana. Os folículos secretam fatores angiogênicos que induzem o desenvolvimento de uma a duas arteríolas, que formam uma coroa vascular ao redor do folículo.

Gameta. Durante o estágio pré-antral, o oócito inicia seu crescimento e produz proteínas celulares e para secreção. O oócito inicia a secreção de glicoproteínas da matriz extracelular, denominadas **ZP1, ZP2** e **ZP3,** que formam a **zona pelúcida** (Fig. 43-15). A zona pelúcida aumenta de espessura e torna-se um local de ligação específico para espécie para o espermatozoide durante a fertilização (ver adiante). É importante ressaltar que as células granulosas e o oócito mantêm contato por junções comunicantes por meio de projeções celulares que atravessam a zona pelúcida. O oócito também continua a secretar fatores parácrinos, que regulam o crescimento e diferenciação das células foliculares.

Função Endócrina. As células granulosas expressam **receptores para FSH** durante este período, mas são primariamente dependentes de fatores do oócito para crescer. Elas não produzem hormônios ovarianos neste estágio inicial do desenvolvimento folicular. As células da teca, recentemente adquiridas, são análogas às células de Leydig testiculares, pois residem fora das células de "sustentação" epiteliais, expressam o **receptor para LH** e produzem **andrógenos.** A principal diferença entre as células de Leydig e as células da teca é que estas não expressam altos níveis de 17β-HSD. Assim, o principal produto das células da teca é a **androstenediona,** e não α testosterona. A produção de androstenediona neste estágio é mínima.

Folículos Antrais em Crescimento

Crescimento e Organização. Folículos pré-antrais maduros se desenvolvem em **folículos antrais iniciais** (Fig. 43-17) em um período de cerca de 25 dias. Durante este período eles crescem, de um diâmetro de cerca de 0,1 mm a um diâmetro de 0,2 mm. Uma vez que o epitélio da granulosa tenha aumentado para seis a sete camadas, espaços preenchidos por líquido aparecem entre as células e coalescem em um **antro.** Durante um período de cerca de 45 dias, esta onda de folículos antrais pequenos continuará a crescer, originando folículos antrais grandes e recrutáveis, que têm de 2 a 5 mm de diâmetro. Este período é caracterizado por um crescimento de cerca de 100 vezes das células granulosas (de cerca de 10.000 células para 1.000.000 de células). Ele também é caracterizado por um crescimento da cavidade antral, a qual, progressivamente, divide as células granulosas em duas populações discretas (Fig. 43-17).



● **Figura 43-17.** Desenvolvimento de um folículo antral inicial para folículo pré-ovulatório maduro. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

As **células granulosas murais** (também denominadas **estrato granuloso**) formam a parede externa do folículo. A camada basal encontra-se aderida à lâmina basal e em proximidade às camadas da teca de revestimento interno. As células granulosas murais se tornam alta-

mente esteroidogênicas e permanecem no ovário após a ovulação para se diferenciarem no corpo lúteo.

As **células do *cumulus*** são as células mais internas que circundam o oócito (também denominadas ***cumulus oophorus*** e **coroa *radiata***). A camada mais interna das células do *cumulus* mantém junções comunicantes e de adesão ao oócito. As células do *cumulus* são liberadas com o oócito (coletivamente denominados **complexo *cumulus*-oócito**) durante o processo de ovulação. As células do *cumulus* são cruciais para que as fímbrias da tuba uterina "capturem" e movam o oócito, por meio de movimento ciliar, ao longo da extensão da tuba uterina até o local de fertilização (ver adiante).

Folículos antrais iniciais são dependentes de FSH hipofisário para seu crescimento normal. Folículos antrais grandes se tornam altamente dependentes de FSH hipofisário para seu crescimento e manutenção da viabilidade. Como discutido mais adiante, folículos de 2 a 5 mm são recrutados para entrar em uma fase de crescimento rápido, pelo aumento transitório de FSH que ocorre durante o final do ciclo menstrual anterior.

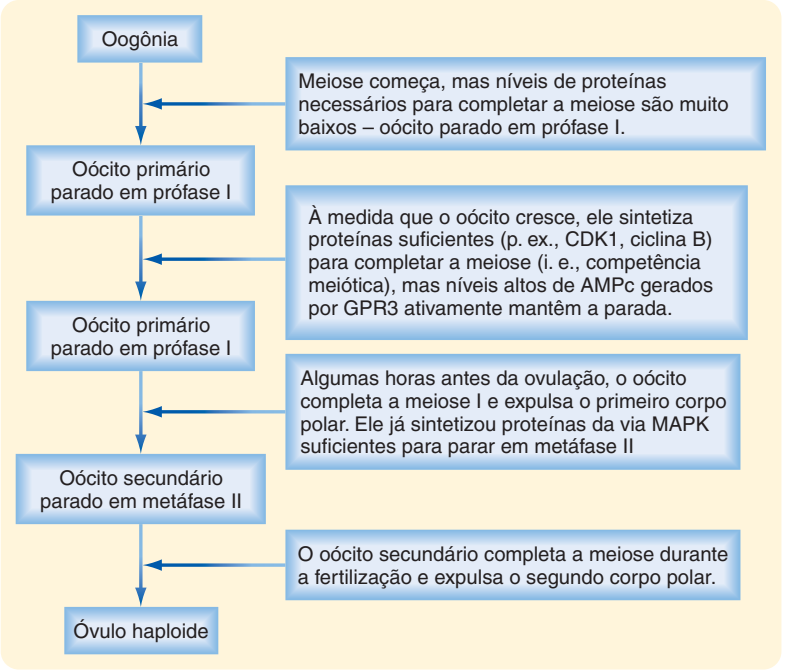
Gameta. O oócito cresce rapidamente nos estágios iniciais dos folículos antrais e o crescimento torna-se menor nos folículos maiores. Durante o estágio antral, o oócito sintetiza quantidades suficientes de componentes do ciclo celular, de tal forma que se torna competente para completar a meiose I da ovulação (note que o óvulo humano para em um segundo ponto, metáfase II, até ser fertilizado pelo espermatozoide). Assim, nos folículos primários e secundários iniciais, o oócito não completa a meiose I devido a uma carência de proteínas específicas associadas à meiose. Entretanto, folículos antrais maiores ganham **competência meiótica,** mas ainda mantém a **interrupção meiótica** até o surto de LH do meio do ciclo. A interrupção meiótica é decorrente da manutenção de níveis elevados de AMPc no oócito maduro (Figs. 43-18 e 43-19).

Função Endócrina. As células da teca de folículos antrais grandes produzem quantidades significativas de androstenediona e testosterona. Os andrógenos são convertidos em 17β-estradiol pelas células da granulosa (ver adiante). Entretanto, neste estágio, o FSH estimula a proliferação de células da granulosa e induz a expressão de CYP19 (aromatase), necessária para a síntese de estrógeno. Além disso, as células granulosas murais dos folículos antrais maiores produzem grandes quantidades de **inibina B** durante a fase folicular inicial. Níveis baixos de estrógeno e inibina retroalimentam de forma negativa a secreção de FSH, desta forma contribuindo para a seleção do folículo com o maior número de células responsivas ao FSH.

Folículo Dominante

Crescimento e Organização. No final de um ciclo menstrual prévio, um grupo de folículos antrais grandes (2 a 5 mm) (Fig. 43-17) são **recrutados** para iniciar um desenvolvimento rápido e dependente de gonadotrofina. O número total de folículos recrutados, em ambos os ovários, pode chegar a 20 em uma mulher jovem (< 33 anos de idade), mas rapidamente diminui em idades mais avançadas. O número de folículos recrutados é reduzido à **cota proliferativa** (um em humanos) pelo processo de seleção. À medida que os níveis de FSH declinam, os folículos em crescimento rápido progressivamente sofrem atresia até que reste apenas um folículo. Geralmente, o maior folículo com a maior quantidade de receptores para FSH, dentre os do grupo recrutado, se torna o **folículo dominante.** A seleção ocorre durante a fase folicular inicial. No meio do ciclo, o folículo dominante se torna um **folículo pré-ovulatório** grande, que possui 20 mm de diâmetro e contém cerca de 50 milhões de células granulosas no momento do surto de gonadotrofinas do meio do ciclo.

Gameta. O oócito é competente para completar a meiose I, mas permanece preso no folículo dominante



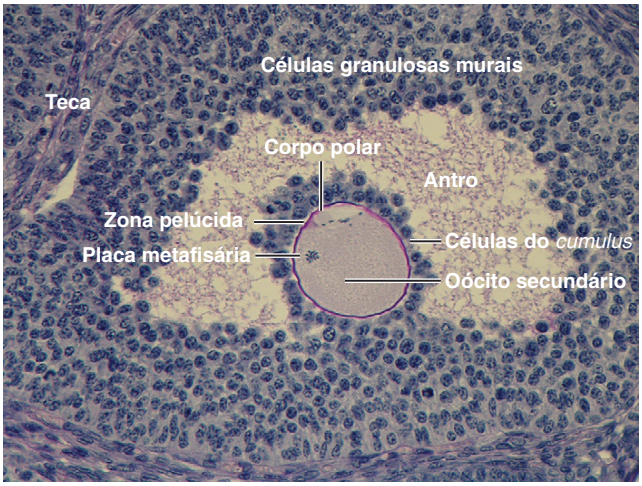
● **Figura 43-18.** Eventos envolvidos na interrupção meiótica e maturação do oócito. MAPK, proteinocinase ativada por mitógeno. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

até o surto de LH. O crescimento do oócito continua, mas em velocidade menor, até que atinja um diâmetro de cerca de 140 μm, próximo a ovulação.

Função Endócrina. O folículo recentemente selecionado emerge pela primeira vez durante seu desenvolvimento como uma "glândula" esteroidogênica significativa. A esteroidogênese ovariana requer tanto células da teca como da granulosa (Fig. 43-20). Como discutido, as células da teca expressam **receptores para LH** e produzem andrógenos. Os níveis basais de LH estimulam a expressão de enzimas esteroidogênicas, assim como o **receptor de LDL** e de **HDL (SR-B1),** na teca. As células da teca têm grande expressão de **CYP11A1** (enzima de clivagem da cadeia lateral), **3β-HSD,** e **CYP17** com atividade tanto 17-hidroxilase quanto 17,20-liase. Os andrógenos (principalmente **androstenediona,** mas também alguma **testosterona**) liberados da teca se difundem pelas células granulosas murais ou penetram nos vasos que circundam o folículo.

As células granulosas murais do folículo selecionado apresentam um grande número de **receptores para FSH,** além de serem bastante sensíveis ao FSH, o que estimula a expressão gênica e a atividade da **CYP19** (**aromatase)** (Fig. 43-20). A CYP19 converte androstenediona em **estrona,** um estrógeno fraco, e converte testosterona em **17β-estradiol,** um estrógeno potente. As células da granulosa expressam isoformas ativadoras do **17β-HSD,** o que essencialmente direciona a esteroidogênese para a produção de 17β-estradiol. Além disso, o FSH induz a expressão de inibina B durante a fase folicular.

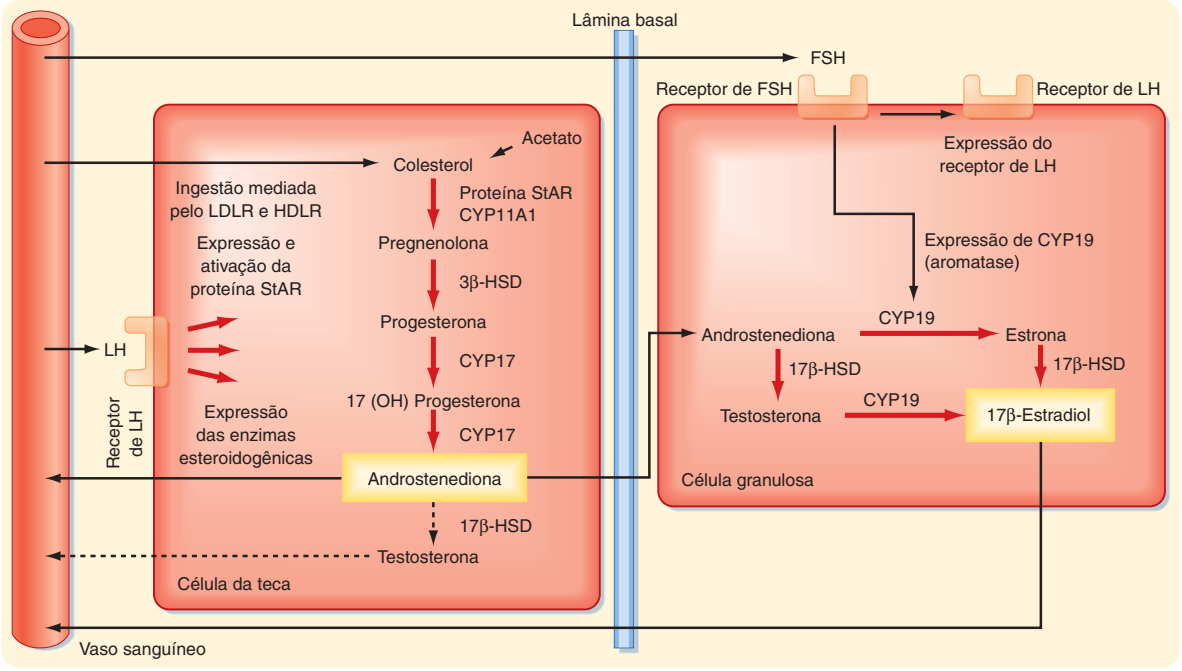
É importante ressaltar que o FSH também induz a expressão de receptores de LH nas células granulosas murais, durante a segunda metade da fase folicular (Fig. 43-20). Assim, as células granulosas murais se tornam responsivas a ambas as gonadotrofinas, o que permite que estas células mantenham altos níveis de CYP19, mesmo quando os níveis de FSH estiverem declinando. A aquisição dos receptores de LH também garante que as células granulosas murais respondam ao surto de LH.



● **Figura 43-19.** Histologia de um oócito secundário anormal, não ovulado, em um folículo antral de tamanho médio de um camundongo *knockout* para GPR3. (Modificado de Mehlmann LM et al: Science 306: 1947, 2004, com permissão.)

Folículo Dominante durante o Período Periovulatório

O **período periovulatório** é definido como o tempo entre o início do surto de LH e a expulsão do complexo *cumulus*-oócito para fora do ovário (*i. e.*, ovulação). Este

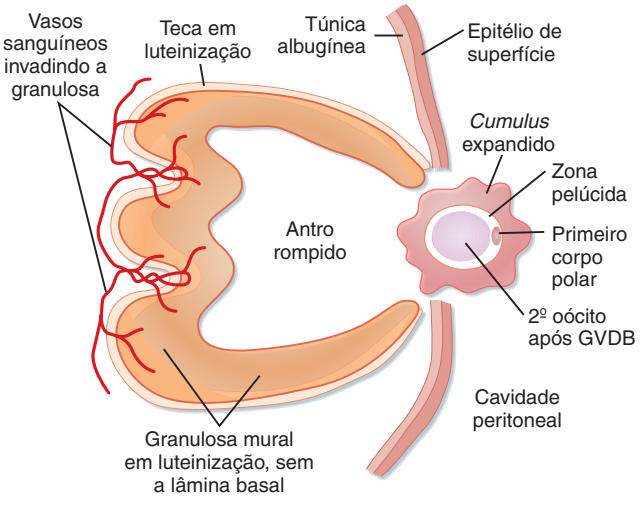


● **Figura 43-20.** O modelo celular de duas células da esteroidogênese no folículo dominante. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

processo dura de 32 a 36 horas na mulher. Iniciando no mesmo momento e sendo sobreposta pelo processo de ovulação, existe uma mudança na função esteroidogênica das células da teca e murais da granulosa. Este processo é denominado **luteinização** e culmina com a formação de um **corpo lúteo,** que é capaz de produzir grandes quantidades de **progesterona,** juntamente com estrogênio, em poucos dias após a ovulação. Assim, o surto de LH induz o início de processos complexos durante o período peri-ovulatório, que completam a função gametogênica do ovário em um dado mês e modificam a função endócrina para preparar o trato reprodutor feminino para a implantação e a gestação.

Crescimento e Organização. O surto de LH induz mudanças estruturais drásticas no folículo dominante que envolvem sua ruptura, ovulação do complexo *cumulus*-oócito e a biogênese de uma nova estrutura, denominada **corpo lúteo,** das células da teca e granulosas remanescentes. Mudanças estruturais importantes ocorrem durante esta transição:

1. Antes da ovulação, o folículo pré-ovulatório grande pressiona a superfície ovariana e gera uma saliência pouco vascularizada da parede ovariana, denominada **estigma.** O surto de LH induz a liberação de citocinas inflamatórias e enzimas hidrolíticas das células da teca e granulosa. Essas substâncias secretadas levam ao rompimento da parede do folículo, túnica albugínea e superfície do epitélio próxima ao estigma (Fig. 43-21). No fim deste processo, a cavidade antral se torna contínua à cavidade peritoneal.
2. A ligação das células do *cumulus* às células granulosas murais degenera e o complexo *cumulus*-oócito passa a flutuar, livremente, no interior da cavidade antral (Fig. 43-21). As células do *cumulus* também respondem ao surto de LH secretando ácido hialurônico e outros componentes da matriz extracelular. Estas substâncias aumentam todo o complexo *cumulus*-oócito, um processo denominado **expansão do *cumulus*** (Fig. 43-21). Este complexo *cumulus*-oócito aumentado é mais facilmente capturado e transportado pela tuba uterina. O *cumulus* expandido também torna o complexo *cumulus*-oócito mais fácil de ser encontrado pelos espermatozoides. O espermatozoide expressa uma **hialuronidase de membrana** que permite que ele penetre no *cumulus* expandido. O complexo *cumulus*-oócito é liberado pelo estigma rompido em um processo lento e delicado.
3. A lâmina basal das células granulosas murais é rompida, de forma que os vasos sanguíneos e a teca de revestimento externo podem penetrar entre as células granulosas. As células granulosas secretam **fatores angiogênicos,** como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), angiopoietina 2 e fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), o que aumenta significativamente o suprimento sanguíneo para o novo corpo lúteo.



● **Figura 43-21.** Ovulação. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

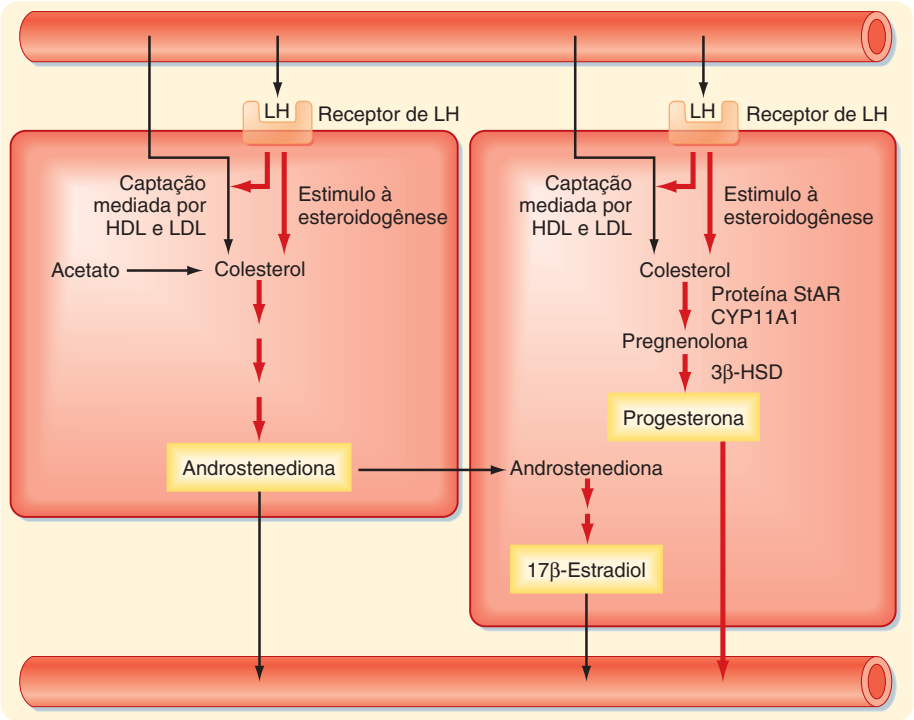
Gameta. Antes da ovulação, o oócito primário é competente para completar a meiose, mas se fica estagnado na prófase I. O surto de LH induz o oócito a progredir para metáfase II (Fig. 43-18). Subsequentemente, o oócito permanece em metáfase II até a fertilização. Receptores para LH estão presentes nas células granulosas murais, mas não nas células do *cumulus*.

Função Endócrina. Tanto as células da teca quanto as granulosas murais expressam receptores para LH no momento do surto de LH. Este, então, induz a diferenciação das células granulosas — um processo que se continua por vários dias após a ovulação. Durante o período peri-ovulatório, o surto de LH induz as seguintes mudanças na atividade esteroidogênica das células granulosas murais (Fig. 43-22):

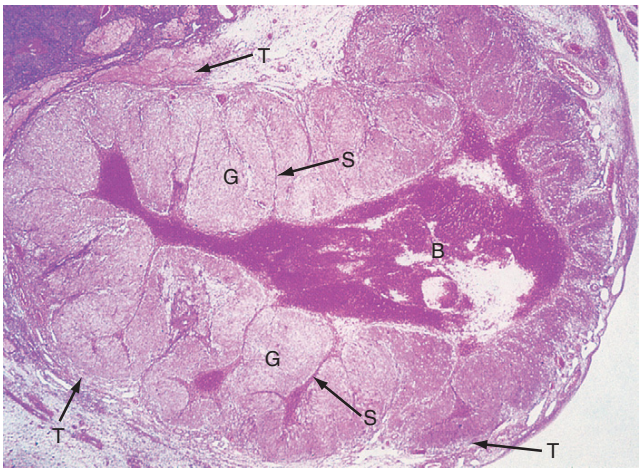
1. *Inibição transitória da expressão de CYP19 e, consequentemente, da produção de estrógeno.* O rápido declínio do estrógeno ajuda a "desligar" o *feedback* positivo da secreção de LH.
2. *Rompimento da lâmina basal e vascularização das células granulosas.* Isto torna o colesterol de LDL e HDL acessível a estas células para a esteroidogênese. O surto de LH também aumenta a expressão de receptores para LDL e HDL (SR-BI) nas células granulosas.
3. *Aumento da expressão da proteína StAR, CYP11A1 (enzima de clivagem da cadeia lateral) e 3β-HSD.* Devido à atividade da CYP17, especialmente sua função 17,20-liase, estar praticamente ausente nas células granulosas, elas iniciam a secreção de progesterona e os níveis de progesterona gradualmente aumentam durante a semana seguinte.

Corpo Lúteo

Crescimento e Organização. Após a ovulação, o remanescente da cavidade antral é preenchido por sangue proveniente de vasos sanguíneos danificados, próximos ao estigma. Isto dá origem ao chamado **corpo hemorrágico** (Fig. 43-23). Dentro de alguns dias, os eritrócitos e debris são removidos por macrófagos, e fibroblastos preenchem a cavidade antral com matriz extracelular de aspecto hialino. No **corpo lúteo** maduro, as células granulosas, agora denominadas **células granulosas luteínicas,** aumentam de tamanho e se enchem de lipídios (ésteres de colesterol). As células granulosas luteínicas aumentadas colapsam para dentro da antiga cavidade antral e a preenchem parcialmente. A proliferação destas células é bastante limitada. A teca, juntamente com vasos sanguíneos, mastócitos, macrófagos, leucócitos e outras



● **Figura 43-22.** Vias esteroidogênicas no corpo lúteo. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)



● **Figura 43-23.** Histologia de um corpo lúteo precoce, denominado corpo hemorrágico. B, coágulo sanguíneo no antigo espaço antral; G, células da granulosa luteinizadas; S, septo de células de tecido conjuntivo e vasos sanguíneos dentro da camada granulosa; T, células da teca luteinizadas. (De Young B et al: Wheater's Functional Histology. A Text and Colour Atlas, 5th ed. London, Churchill Livingstone, 2006.)

células residentes no tecido conjuntivo, infiltra a camada granulosa em múltiplos locais.

O corpo lúteo humano é programado para viver por 14 dias, mais ou menos dois dias **(corpo lúteo da menstruação),** a menos que seja "resgatado" pela **gonadotrofina coriônica humana (hCG),** hormônio semelhante ao LH, que se origina do embrião implantado. Se resgatado, o **corpo lúteo da gestação** permanecerá viável durante a gestação (normalmente cerca de 9 meses). O mecanismo pelo qual o corpo lúteo da menstruação regride em 14 dias não é totalmente entendido. A regressão parece envolver a liberação de **prostaglandina $PGF_{2\alpha}$** tanto das células granulosas luteínicas como do útero, em resposta à diminuição dos níveis de progesterona durante a segunda semana da fase lútea. Vários fatores parácrinos (endotelina, proteína quimiotática de monócito-I) de células imunes e vasculares provavelmente desempenham um papel na morte e remoção das células granulosas luteínicas. O corpo lúteo é finalmente transformado em um corpo cicatricial denominado ***corpus albicans***, o qual se aprofunda na medular do ovário e é lentamente absorvido.

Gameta. O surto de LH induz dois eventos paralelos, a ovulação e a luteinização. Se a ovulação ocorrer normalmente, o corpo lúteo é desprovido de um gameta.

Função Endócrina. A produção de progesterona pelo corpo lúteo (Fig. 43-22) aumenta gradualmente com o início do surto de LH e atinge um máximo durante a fase lútea média. O principal propósito desta temporização é o de transformar o revestimento uterino em uma estrutura adesiva e de sustentação para a implantação e gestação inicial. Como discutido a seguir, a fase lútea média é sincronizada à embriogênese inicial, de forma que o útero está otimamente preparado quando um blastocisto cai no interior do útero, por volta do dia 22 do ciclo menstrual. A produção do estrógeno se reduz transitoriamente em resposta ao surto de LH, mas então volta a aumentar e atinge outro pico na fase lútea média.

A produção hormonal lútea é totalmente dependente de níveis basais de LH (Fig. 43-22). De fato, a produção de progesterona está fortemente correlacionada com um padrão pulsátil de liberação de LH nas mulheres. Tanto o LH como o FSH são reduzidos a níveis basais durante a fase lútea, pelo *feedback* negativo da progesterona e do estrogênio. Além disso, as células granulo-

sas luteínicas secretam **inibina A,** a qual reprime seletivamente a secreção de FSH. Os níveis elevados de estrógeno na fase lútea média podem ser responsáveis pela redução na sensibilidade do corpo lúteo ao LH, de forma que os níveis de progesterona e estrógeno declinam durante a segunda metade da fase lútea, a menos que um aumento da atividade semelhante ao LH circulante (*i. e.*, na forma de hCG) compense a redução da sensibilidade ao LH.

O corpo lúteo deve gerar grandes quantidades de progesterona para sustentar a implantação e início da gestação. Assim, a vida do corpo lúteo é bastante regular, e uma fase lútea curta normalmente leva à infertilidade. A qualidade do corpo lúteo é muito dependente do tamanho e higidez do folículo dominante do qual ele se desenvolve, este, em contrapartida, é dependente de estímulos hipotalâmicos e hipofisários normais durante a fase folicular. Diversos fatores que perturbam a secreção hipotalâmica e hipofisária durante a fase folicular, incluindo exercícios pesados, jejum, níveis altos de prolactina e função anormal da tireoide, podem levar a uma **deficiência da fase lútea** e **infertilidade.**

Folículos Atrésicos

Atresia folicular se refere à morte de um folículo ovariano. Durante a atresia, as células granulosas e os oócitos sofrem **apoptose.** As células da teca persistem e repopulam em geral o estroma celular do ovário. Estas células da teca ainda mantêm receptores de LH e a capacidade de produzir andrógenos, sendo coletivamente denominadas "**glândula intersticial"** do ovário. Os folículos podem sofrer atresia a qualquer momento durante seu desenvolvimento.

Desenvolvimento Folicular em Relação ao Ciclo Menstrual Mensal

A primeira metade do ciclo menstrual mensal é chamada de **fase folicular** do ovário e é caracterizada pelo recrutamento e crescimento de 15 a 20 folículos antrais grandes (2 a 5 mm de diâmetro), seguido da seleção de um destes folículos como folículo dominante e crescimento do mesmo até que ocorra a ovulação. O folículo dominante deve conter um oócito totalmente desenvolvido e células somáticas foliculares, que secretam altos níveis de estrógeno. São necessários vários meses até que um folículo primordial alcance o tamanho de um folículo antral grande, que possa ser recrutado. Desta forma, grande parte do desenvolvimento folicular ocorre independentemente do ciclo menstrual mensal. A segunda metade do ciclo menstrual mensal e chamado de **fase lútea** do ovário e é dominada pelas secreções hormonais do corpo lúteo. Todavia, pequenos folículos continuam a se desenvolver no estroma ovariano durante a fase lútea.

Regulação do Desenvolvimento Folicular Final, Ovulação e Luteinização: Ciclo Menstrual Humano

Como referido anteriormente, o desenvolvimento folicular final e a função lútea são absolutamente dependentes das funções hipotalâmicas e hipofisárias normais. Da mesma forma como acontece no homem, os neurônios hipotalâmicos secretam GnRH de forma pulsátil. O GnRH, por sua vez, estimula a produção de LH e FSH pelos gonadotrofos hipofisários. Uma alta frequência de pulsos de GnRH (um pulso por 60 a 90 minutos) promove, seletivamente, a produção de LH, enquanto uma baixa frequência de pulsos promove a produção de FSH. A principal diferença entre os eixos reprodutores feminino e masculino é o surto de gonadotrofinas no meio do ciclo, o qual é dependente de um nível de estrógeno alto e constante, proveniente de um folículo dominante.

Uma "conversa" muito dinâmica ocorre entre ovário, hipófise e hipotálamo, na qual os eventos do ciclo menstrual são orquestrados, iniciando com o ovário no final da fase lútea de um ciclo infértil, anterior (Fig. 43-24):

Evento 1: Na ausência de fertilização e implantação, o corpo lúteo regride e morre (denominado **luteólise**). Isto leva a uma queda drástica nos níveis de progesterona, estrógeno e inibina A no dia 24 do ciclo menstrual.

Evento 2: O gonadotrofo percebe o final da função lútea pela interrupção do *feedback* negativo. Isto permite uma elevação do FSH, cerca de dois dias antes do início da menstruação. As causas para o aumento seletivo de FSH são incompletamente compreendidas, mas ter relação com a baixa frequência de pulsos de GnRH durante a fase lútea, o que por sua vez se deve aos altos níveis de progesterona.

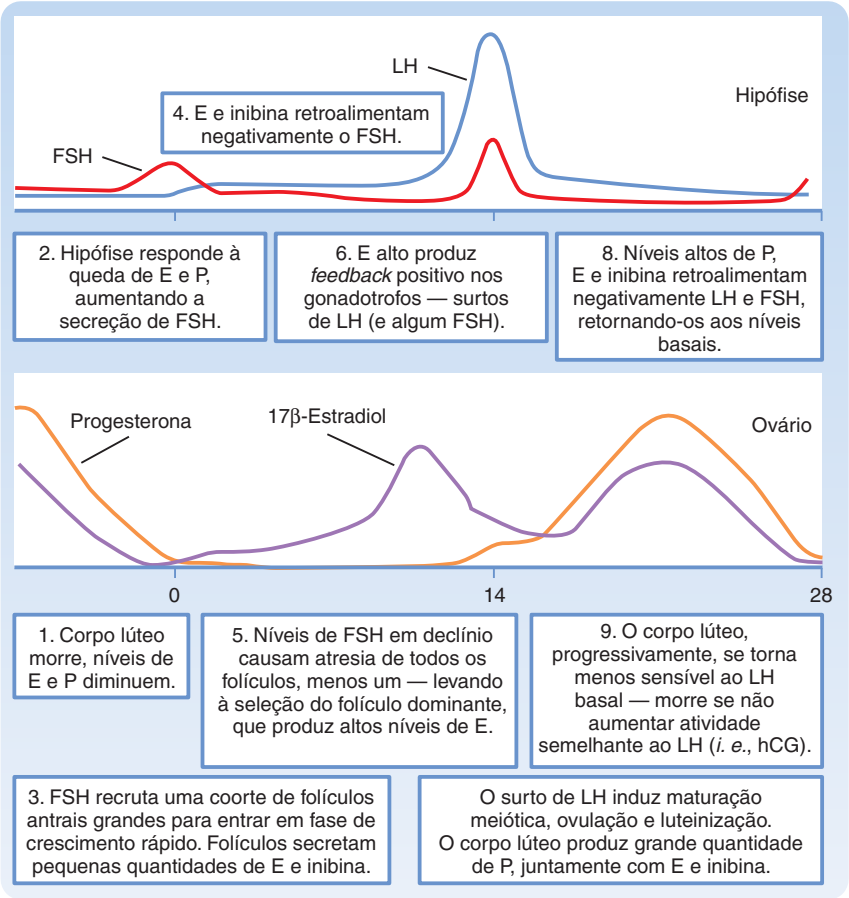
Evento 3: O aumento nos níveis de FSH recruta um grupo de folículos antrais grandes (2 a 5 mm) para iniciarem um crescimento rápido e dependente de gonadotrofina. Estes folículos produzem níveis baixos de estrógeno e inibina B.

Evento 4: O gonadotrofo responde ao lento aumento dos níveis de estrógeno e inibina B pela redução da secreção de FSH. A perda de altos níveis de progesterona e estrógeno causa um aumento na frequência de pulsos de GnRH, desta forma aumentando, seletivamente, a síntese e secreção de LH pelo gonadotrofo. Assim, a relação LH/FSH lentamente aumenta durante a fase folicular.

Evento 5: A resposta ovariana aos níveis declinantes de FSH é a atresia folicular de todos os folículos recrutados, com exceção do folículo dominante. Assim, o processo de seleção é dirigido pela extrema dependência do FSH dos folículos, no momento em que há um declínio na secreção de FSH. Usualmente, apenas o maior folículo, com o maior número de receptores para FSH e melhor suprimento sanguíneo, pode sobreviver. Este folículo produz quantidades crescentes de 17β-estradiol e inibina B. O FSH também induz a expressão de receptores para LH nas células granulosas murais do folículo dominante.

Evento 6: Uma vez que o folículo dominante faça com que os níveis circulantes de estrógeno excedam 200 pg/mL na mulher, por cerca de 50 horas, o estrógeno produz um *feedback* positivo no gonadotrofo, induzindo o surto de LH do meio do ciclo. Isto é acentuado pela pequena quantidade de progesterona que é secretada no meio do ciclo. O mecanismo exato de *feedback* positivo é desconhecido, mas ele ocorre principalmente no nível de hipófise. Os **receptores para GnRH** e a sensibilidade à sinalização pelo GnRH aumentam muito nos gonadotrofos. O hipotálamo contribui para o surto de gonadotrofina pelo aumento da frequência de pulsos de GnRH e a secreção de uma pequena quantidade de progesterona.

Evento 7: O surto de LH induz a maturação meiótica, a ovulação e a diferenciação das células granulosas em células produtoras de progesterona.



● **Figura 43-24.** O ciclo menstrual da mulher, com ênfase no "diálogo" entre o ovário e os gonadotrofos hipofisários.

Evento 8: A elevação dos níveis de progesterona, estrogênio e inibina A, pelo corpo lúteo maduro, retroalimentam negativamente os gonadotrofos hipofisários. Mesmo se os níveis de estrógeno ultrapassarem a marca dos 200 pg/mL do *feedback* positivo, os níveis altos de progesterona bloqueiam qualquer retroalimentação positiva. Consequentemente, tanto o FSH como o LH voltam aos níveis basais.

Evento 9: Níveis basais de LH (mas não de FSH) são absolutamente necessários para o funcionamento normal do corpo lúteo. Entretanto, o corpo lúteo se torna progressivamente insensível à sinalização pelo LH e morrerá a menos que uma atividade semelhante ao LH (*i. e.*, hCG de um embrião implantado) aumente. Em um ciclo não fértil, o corpo lúteo da menstruação regredirá em 14 dias, e os níveis de progesterona e estrógeno começarão a declinar em cerca de 10 dias, desta forma ciclando de volta ao evento 1.

Desta sequência de eventos é evidente que o ovário é o relógio primário do ciclo menstrual. O tempo em que ocorrem os dois principais eventos de origem hipofisária — a elevação transitória do FSH que recruta os folículos antrais grandes e o surto de LH que induz a ovulação — é determinado por dois eventos ovarianos. Estes são, respectivamente, a expectativa de vida muito regular do corpo lúteo e sua morte após 14 dias, e crescimento do folículo dominante até o ponto em que ele pode manter a alta produção de estrogênio, que induzirá, na hipófise, a mudança para um *feedback* positivo.

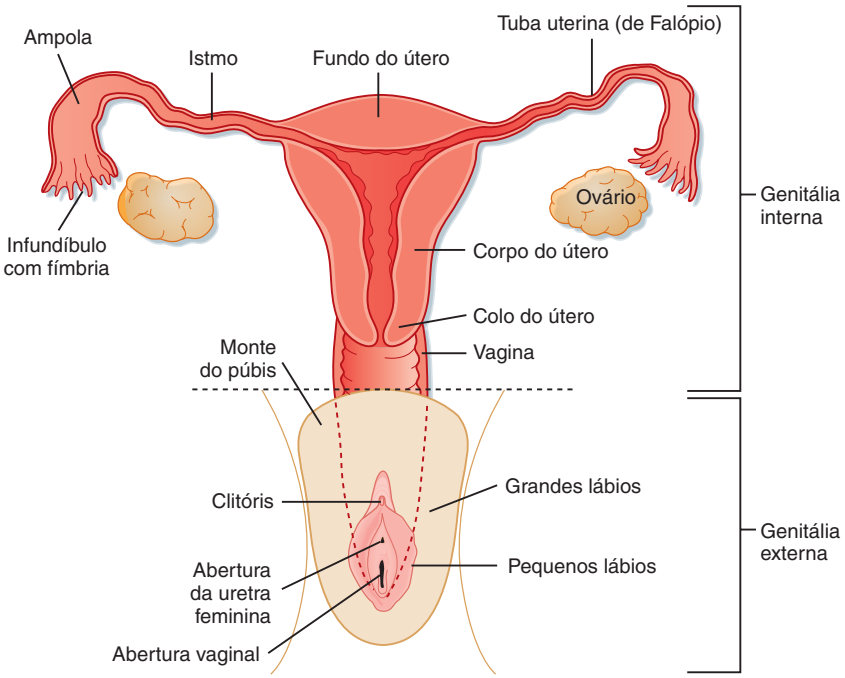
TUBA UTERINA

Estrutura e Função

A **tubas uterinas** (também denominadas **trompas de Falópio**) são tubos musculares cujas terminações distais estão próximas a cada ovário e cujas terminações proximais atravessam a parede do útero. As tubas uterinas são divididas em quatro seções (da porção distal para a proximal): o **infundíbulo,** ou terminação aberta da tuba uterina, o qual possui projeções digitiformes denominadas **fímbrias,** que "varrem" a superfície do ovário; a **ampola,** que possui um lúmen relativamente amplo e muitas pregas na mucosa; o **istmo,** o qual possui um lúmen relativamente estreito e menos pregas na mucosa; e o **segmento intramural** ou **intrauterino,** que se estende através da parede uterina nos cornos superiores do útero (Fig. 43-25).

As principais funções das tubas uterinas são

1. Capturar o complexo *cumulus*-oócito durante a ovulação e transferi-lo para a porção medial (a **junção ampola-istmo**), onde a fertilização acontece. Secreções da tuba uterina revestem e impregnam o complexo *cumulus*-oócito e podem ser necessárias para viabilidade e capacidade de fertilização.
2. Proporciona um local para armazenamento do espermatozoide. Mulheres que ovulam até cerca de 5 dias após uma relação sexual podem engravidar. O espermatozoide permanece viável por aderir às células epiteliais que revestem o istmo. As secreções da tuba uterina também induzem a capacitação e hiperatividade do espermatozoide.



● **Figura 43-25.** Esquema do sistema reprodutor feminino. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

3. Secreta fluidos que proporcionam suporte nutricional ao embrião antes da implantação.

O tempo da movimentação do embrião para o útero é crítico porque o útero tem uma janela de implantação de, aproximadamente, 3 dias. A tuba uterina precisa reter o embrião recém-formado até que ele atinja o estágio de blastocisto (cinco dias após a fertilização) e, então, permitir que o blastocisto passe para a cavidade uterina.

A parede da tuba uterina é composta de uma mucosa (denominada **endossalpinge**), uma muscular de dupla camada (denominada **miossalpinge**) e uma camada externa de tecido conjuntivo (a **perissalpinge**). A endossalpinge possui muitas pregas, que quase obliteram o lúmen, e é revestida por um epitélio simples formado de dois tipos celulares: **células ciliadas** e **células secretórias.** Os cílios são mais numerosos na porção infundibular e propelem o complexo *cumulus*-oócito em direção ao útero. Os cílios nas fímbrias são o único mecanismo de transporte do complexo *cumulus*-oócito que foi ovulado. Quando o complexo passa pelo óstio da tuba uterina e penetra na ampola, ele é movimentado tanto pelos cílios como por contrações peristálticas da muscular.

As células secretórias produzem um muco rico em proteínas que é conduzido ao longo da tuba uterina, até o útero, pelos cílios. Esta "escada rolante" cílios-muco mantém o epitélio saudável, movimenta o complexo *cumulus*-oócito em direção ao útero e pode proporcionar orientação para os espermatozoides em movimento. O movimento do complexo *cumulus*-oócito diminui na junção ampola-istmo, onde a fertilização normalmente ocorre. Isto parece ser, em parte, devido a um muco mais espesso produzido pelo istmo e ao aumento do seu tônus muscular. A composição das secreções da tuba uterina é complexa e inclui fatores de crescimento, enzimas e glicoproteínas específicas da tuba uterina. Note que o processo clínico da fertilização *in vitro* demonstrou que as secreções da tuba uterina não são essenciais para a fertilização. Entretanto, uma função tubária normal é absolutamente necessária tanto para a fertilização como para a implantação após a inseminação *in vivo*. A função normal da tuba uterina também minimiza o risco de **implantação** e **gravidez ectópicas.**

Regulação Hormonal durante o Ciclo Menstrual

Em geral, o estrógeno secretado durante a fase folicular aumenta o tamanho e o peso das células epiteliais da endosalpinge. O estrógeno aumenta o fluxo sanguíneo para a lâmina própria da tuba uterina, promove a produção de glicoproteínas específicas da tuba uterina (cujas funções são pouco entendidas) e aumentam a ciliogênese por toda a tuba uterina. O estrógeno promove a secreção de muco espesso no istmo e aumenta o tônus da muscular do istmo, desta forma mantendo o complexo *cumulus*-oócito na junção ampola-istmo para que ocorra a fertilização. Altos níveis de progesterona, juntamente com estrogênios, durante a fase lútea inicial até a fase lútea média, reduzem o tamanho e a função das células epiteliais. A progesterona promove a deciliação, também reduz a secreção de muco espesso e relaxa o tônus do istmo. Além disso, deve ser lembrado que as células epiteliais da tuba uterina expressam receptores para LH, o que pode, em sinergia com o estrógeno, otimizar a função da tuba uterina durante o período periovulatório.

ÚTERO

Estrutura e Função

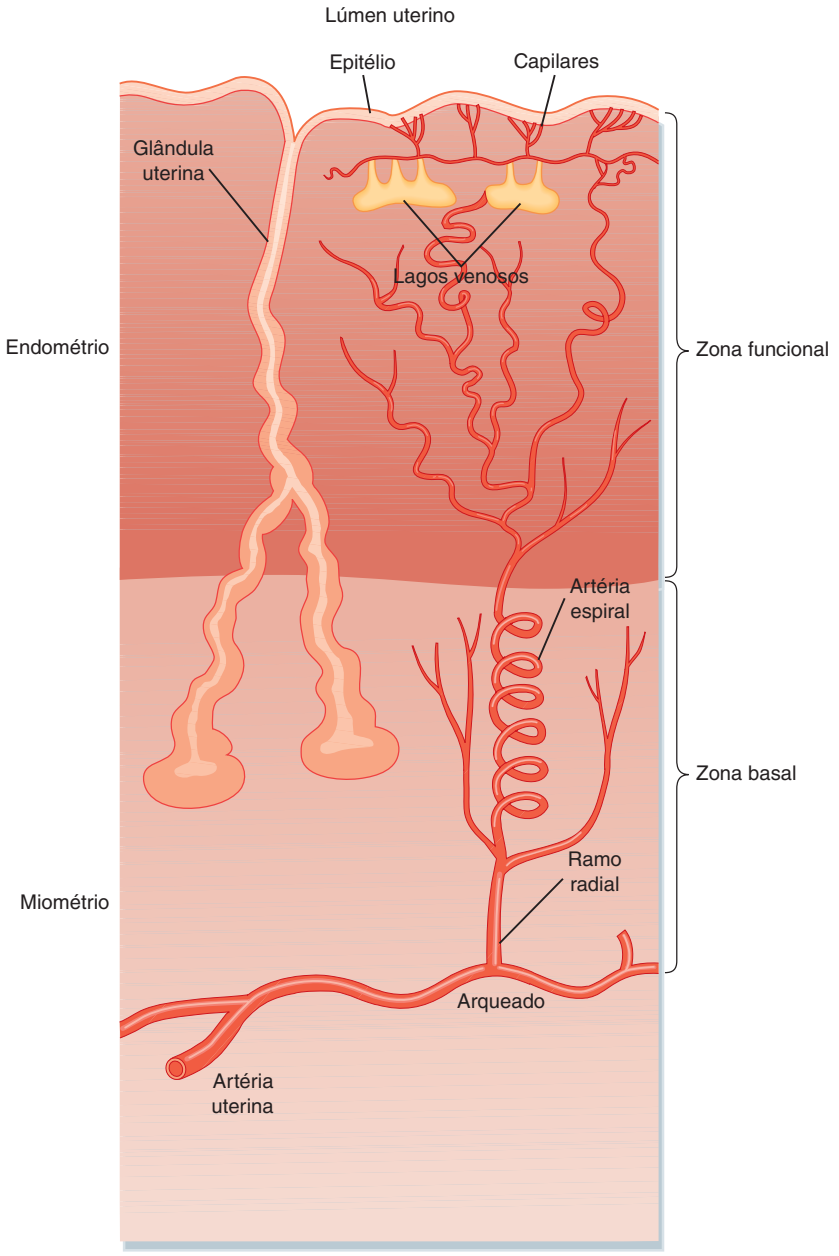
O **útero** é um órgão único que se localiza na linha média da cavidade pélvica entre a bexiga e o reto (Fig. 43-13). A mucosa do útero é denominada **endométrio;** a espessa parte muscular, que possui três camadas, é denominada **miométrio,** e o tecido conjuntivo e a serosa

externos são denominados **perimétrio.** As partes do útero são: (1) o **fundo,** que é a porção superior às entradas das tubas uterinas; (2) o **corpo** do útero, que forma quase todo o útero; (3) o **istmo,** uma porção curta e estreitada da parte final inferior do corpo uterino; e (4) o **colo do útero,** que se estende para o interior da **vagina** (Figs. 43-13 e 43-25). Como a mucosa do colo do útero é diferente da do resto do útero e não sofre processo de menstruação, ela será discutida, separadamente, mais tarde.

As funções definidas do útero são todas relacionadas à fertilização e à gestação (ver adiante). As funções principais do útero são

1. Auxiliar o movimento do espermatozoide, da vagina até a tuba uterina.
2. Proporcionar um local adequado para adesão e implantação do blastocisto, o que inclui um estroma espesso e rico em nutrientes.
3. Limitar a invasividade do embrião em implantação, de forma que ele permaneça no endométrio e não alcance o miométrio.
4. Prover o lado materno da arquitetura placentária madura. Isto inclui a placa basal, à qual o lado fetal fica aderido, e grandes espaços intervilosos que são preenchidos com sangue materno após o primeiro trimestre.
5. Crescer e expandir juntamente com o feto em crescimento, de forma que o feto se desenvolva em um ambiente aquoso e não adesivo.
6. Produzir contrações musculares fortes para, ao final da gestação, expelir o feto e a placenta.

Para entender a função do útero e as mudanças uterinas durante os ciclos menstruais não férteis, serão revistos a estrutura fina do endométrio e a relação do suporte sanguíneo uterino com o endométrio (Fig. 43-26). A superfície luminal do endométrio é recoberta por um



● **Figura 43-26.** Diagrama da organização das glândulas e do fluxo sanguíneo no endométrio uterino (De Straus III. In Yen SSC et al [eds]: Reproductive Endocrinology, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1999.)

epitélio simples cuboide/colunar. O epitélio é continuo com glândulas mucosas (denominadas **glândulas uterinas**) que se estendem profundamente no endométrio. A mucosa é vascularizada por **artérias espirais,** as quais são ramos da **artéria uterina,** que atravessa o miométrio. As arteríolas terminais das artérias espirais se projetam logo abaixo do epitélio superficial. Estas arteríolas dão origem a um plexo subepitelial de capilares e vênulas que apresentam segmentos distendidos e de parede fina, denominados **lagos** ou **lacunas venosas.** A lâmina própria é densamente celular. As células do estroma da lâmina própria desempenham papéis importantes tanto durante a gestação como na menstruação.

Cerca de dois terços da porção luminal do endométrio são perdidos durante a menstruação. Esta parte do endométrio é denominado **zona funcional** (também chamado de **estrato funcional**) (Fig. 43-26). O terço basal do endométrio, que permanece após a menstruação, é denominado **zona basal** (também denominado **estrato basal**). A zona basal é nutrida por artérias retas, que são separadas das artérias espirais, e contém todos os tipos celulares do endométrio (*i. e.*, células epiteliais remanescentes, das extremidades das glândulas; células do estroma e células endoteliais).

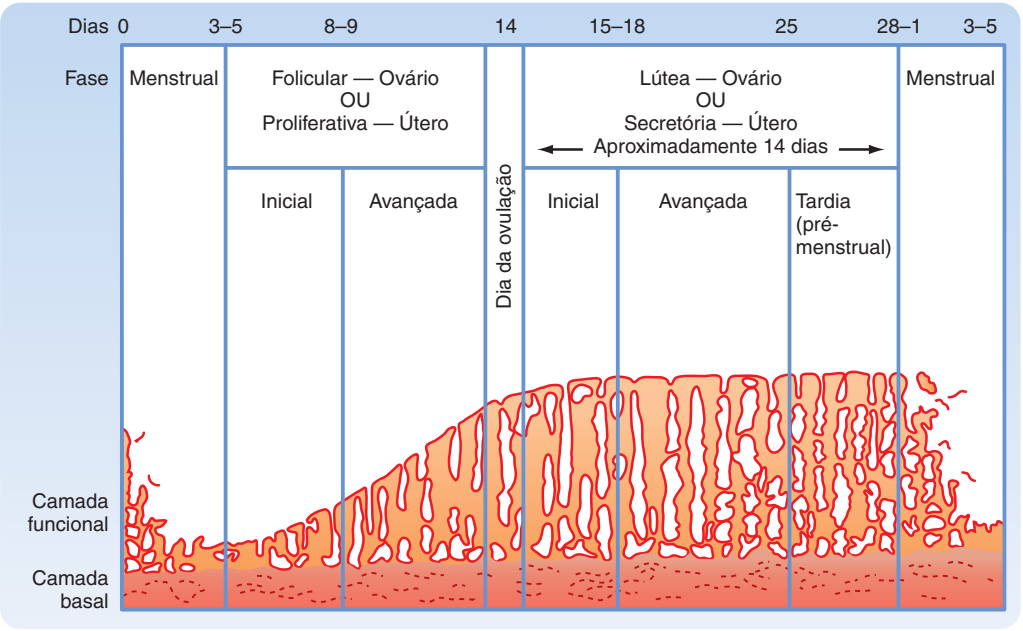
REGULAÇÃO HORMONAL DO ENDOMÉTRIO UTERINO DURANTE O CICLO MENSTRUAL

Fase Proliferativa

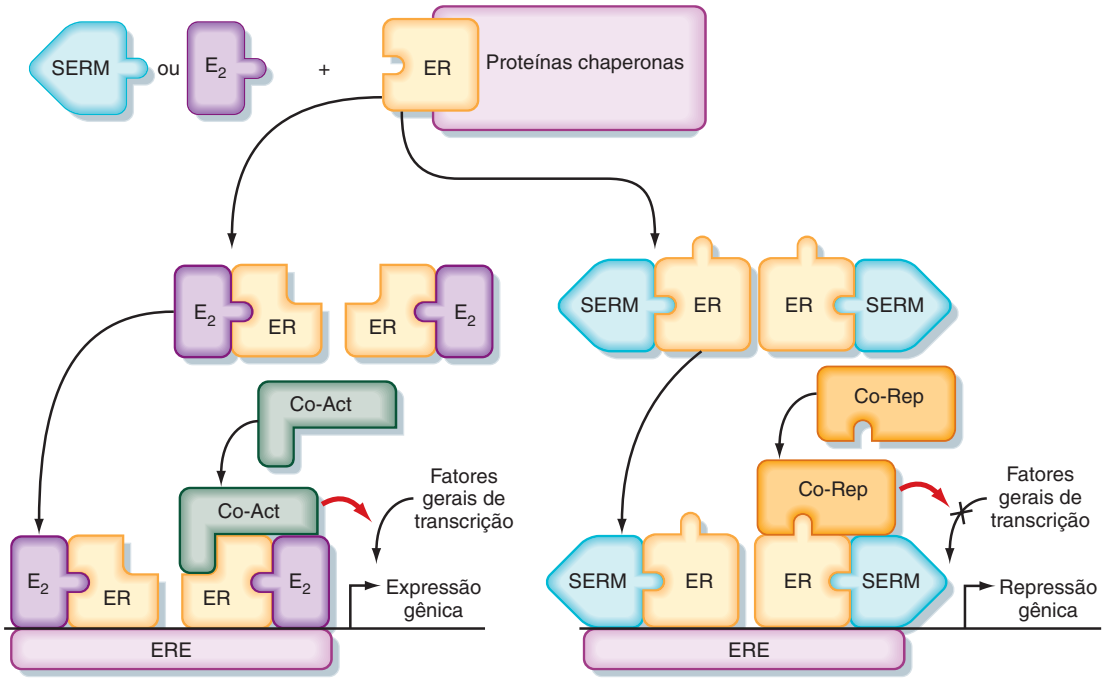
As oscilações mensais nos esteroides ovarianos fazem o endométrio uterino passar por estágios diferentes. No momento da seleção do folículo dominante e de sua produção de estrógeno, o endométrio uterino está terminando a menstruação. O estrato funcional foi descamado e apenas o estrato basal permanece (Fig. 43-27). Os níveis de estrógeno em elevação, durante a fase folicular ovariana média e final, induzem a **fase proliferativa** do endométrio uterino. O estrógeno induz o crescimento e divisão de todos os tipos celulares do estrato basal. De fato, a definição de um componente **"estrogênico"** tem, historicamente, sido um que seja **"uterotrópico".** O estrógeno eleva a proliferação celular diretamente por meio de seus receptores cognatos (α-ER e β-ER), os quais regulam a expressão gênica (Fig. 43-28). O estrógeno também controla o crescimento uterino indiretamente, pela produção local de fatores de crescimento. Além disso, o estrógeno induz a expressão de receptores para progesterona, desta forma "preparando" o endométrio uterino para que ele seja capaz de responder à progesterona durante a fase lútea ovariana.

Fase Secretória

Na época da ovulação, a espessura do extrato funcional foi restabelecida pelas ações proliferativas do 17β-estradiol (Fig. 43-27). Após a ovulação, o corpo lúteo produz altos níveis de progesterona, juntamente com 17β-estradiol. A fase lútea ovariana muda a fase proliferativa do endométrio uterino para a **fase secretória.** Em geral, a progesterona inibe maior crescimento endometrial e induz a diferenciação das células epiteliais e do estroma. A progesterona induz as glândulas uterinas a secretarem um produto rico em nutrientes, que mantém a viabilidade do blastocisto. À medida que a fase secretória continua, as glândulas uterinas da mucosa tomam forma de saca-rolha e com áreas mais dilatadas (Fig. 43-27). A progesterona também induz mudanças na adesividade do epitélio de superfície, desta forma gerando a "janela de receptividade" para implantação de um embrião (ver adiante). Além disso, a progesterona promove a diferenciação das células do estroma em **"células pré-deciduais",** que devem estar preparadas para formar a decídua da gestação ou para orquestrar a menstruação na ausência de gestação.



● **Figura 43-27.** O ciclo menstrual do endométrio uterino. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)



● **Figura 43-28.** Mecanismo molecular pelo qual o receptor de estrógeno (ER) regula a expressão gênica. **Esquerda,** 17β-estradiol se liga ao ER e muda sua conformação de forma que ele se liga, como um dímero, ao elemento de resposta ao estrógeno (ERE) e recruta proteínas co-ativadoras (Co-Act), o que leva ao estímulo da expressão gênica. **Direita,** Moduladores seletivos do receptor de estrógeno (SERMs), como o tamoxifeno na mama, alteram a conformação de ER de forma que ele recruta proteínas co-repressoras (Co-Rep), desta forma inibindo a expressão gênica. Neste caso, o SERM atua como um antagonista ER, mas, em alguns tecidos, o mesmo SERM pode atuar como um agonista de ER. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

Fase Menstrual

Em um ciclo não fértil, a morte do corpo lúteo resulta em repentina redução da progesterona, o que leva a mudanças no endométrio uterino, que resultam em perda da lâmina funcional (Fig. 43-27). A **menstruação** normalmente dura de 4 a 5 dias (denominada **período** menstrual) e o volume de perda de sangue varia de 25 a 35 mL. A menstruação coincide com a fase folicular inicial do ovário.

Regulação Hormonal do Miométrio

As células da musculatura lisa do miométrio também respondem a mudanças nos hormônios esteroides. Contrações peristálticas do miométrio favorecem o movimento do conteúdo luminal do colo para o fundo do útero durante a ovulação. Estas contrações provavelmente desempenham um papel no transporte rápido e em massa do espermatozoide ejaculado, do colo do útero para a tuba uterina. Durante a menstruação, as contrações se propagam do fundo até o colo do útero, desta forma promovendo a expulsão do extrato funcional descartado. O tamanho e o número de células musculares lisas são determinados pelo estrógeno e pela progesterona. Mulheres saudáveis e ciclando mantêm um miométrio robusto, enquanto este se torna progressivamente mais fino em mulheres após a menopausa. As mudanças mais drásticas são vistas durante a gestação, quando as células musculares lisas aumentam de 50 para 500 μm em comprimento. O miométrio gestacional também possui maior número de células musculares lisas e mais matriz extracelular.

COLO DO ÚTERO

Estrutura e Função

O colo do útero é a extensão inferior do útero que se projeta para dentro da vagina (Figs. 43-13 e 43-25). Ele possui uma mucosa que reveste o **canal endocervical,** o qual possui uma lâmina própria altamente elástica e uma muscular que é contínua com o miométrio. A parte do colo que se estende para a cavidade vaginal é denominada **ectocérvice,** enquanto a parte que circunda o canal endocervical é denominada **endocérvice.** As aberturas do canal endocervical no útero e na vagina são denominadas **óstio cervical interno** e **óstio cervical externo,** respectivamente. O colo atua como um portão de entrada para o trato feminino superior — no meio do ciclo, o canal endocervical facilita a viabilidade e entrada do espermatozoide. Durante a fase lútea, o canal endocervical impede a passagem do espermatozoide e de microrganismos, desta forma inibindo a **superimplantação** de um segundo embrião ou uma infecção ascendente para a placenta, membranas fetais e feto. O colo do útero suporta, fisicamente, o peso do feto em crescimento. Ao final da gestação, um **amolecimento** e **dilatação do colo** permitem a passagem do recém-nascido, e da placenta, do útero para a vagina.

Regulação Hormonal do Muco Cervical durante o Ciclo Menstrual

O canal endocervical é revestido por pitélio colunar simples que secreta **muco cervical** modulado em função de hormônios. O estrógeno estimula a produção de

NO NÍVEL CELULAR

A progesterona se opõe às ações proliferativas do 17β-estradiol e diminui (*down-regulates*) a expressão do receptor de estrógeno (ER). A progesterona também induz **isoformas inativadoras de 17β-HSD,** desta forma convertendo o 17β-estradiol ativo em estrona inativa. Esta oposição às ações mitogênicas de 17β-estradiol pela progesterona é importante para proteger o endométrio uterino do câncer uterino induzido pelo estrógeno. Em contraste, a administração de **"estrógeno sem oposição"** para mulheres aumenta significativamente o risco de câncer uterino.

Medicamentos denominados **moduladores seletivos dos receptores de estrógeno (SERMs)** foram desenvolvidos para inibir a função do ER de uma forma específica para tecido (Fig. 43-28). Por exemplo, o SERM **tamoxifeno** é utilizado como antagonista de ER no tratamento de câncer de mama (que tem sua progressão inicial promovida pelo estrógeno). A ligação do SERM ao ER induz mudanças conformacionais que permitem que co-repressores se liguem ao ER ou promovam degradação do ER (ou ambos; Fig. 43-28). Como o tamoxifeno tem alguma atividade uterotrópica (*i. e.*, proporciona o crescimento do tecido endometrial uterino), novos SERMs como o **raloxifeno** foram desenvolvidos para ter atividade antagonista no ER em mama, atividade agonista, benéfica, no ER em ossos (ver adiante) e nenhuma atividade ou atividade antagonista no ER em endométrio uterino.

NA CLÍNICA

Distúrbios da menstruação são relativamente comuns e incluem **menorragia** (fluxo menstrual intenso, levando a perda de mais de 80 mL de sangue), **metrorragia** (fluxo menstrual irregular e, algumas vezes, prolongado entre períodos menstruais normais) e **dismenorreia** (períodos menstruais dolorosos). A existência de períodos menstruais irregulares e pequenos, denominado **oligomenorreia,** e a ausência de períodos menstruais, denominado **amenorreia,** são com frequência devido à disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano, não de uma fisiopatologia pélvica local.

Como o tecido endometrial é naturalmente descartado em fragmentos que contém células viáveis, o tecido endometrial ocasionalmente ganha acesso a outras partes do trato feminino (p. ex., tubas uterinas, ovário), assim como à parte inferior do abdome e estruturas associadas (p. ex., reto, bexiga). Estes implantes dão origem à **endometriose** — um foco de tecido endometrial, que responde ao hormônio, fora do útero. A dispersão da endometriose pode ser devida ao refluxo do tecido menstrual para o interior da tuba uterina ou movimentação do tecido através dos vasos linfáticos, ou ambos. A endometriose apresenta sangramento cíclico e está associada à infertilidade, dor durante a defecação, dor ao urinar, dor durante o ato sexual, ou dor pélvica generalizada.

uma quantidade abundante de muco fino, aquoso e levemente alcalino, que forma um ambiente ideal para o espermatozoide. A progesterona estimula a produção de muco escasso, viscoso e levemente ácido, que é prejudicial ao espermatozoide. Durante o ciclo menstrual normal, as condições do muco cervical no momento da ovulação são ideais para penetração e viabilidade do espermatozoide.

VAGINA

Estrutura e Função

A vagina é uma das estruturas copulatórias da mulher e atua como o canal do parto (Figs. 43-13 e 43-25). Sua mucosa é revestida por epitélio escamoso estratificado, não queratinizado. A mucosa possui uma lâmina própria espessa, enriquecida por fibras elásticas, e é bem-vascularizada. Não existem glândulas na vagina, assim a lubrificação durante o ato sexual é proveniente de (1) muco cervical (especialmente se a relação sexual ocorrer no meio do ciclo), (2) um transudado (*i. e.*, ultrafiltrado) dos vasos sanguíneos da lâmina própria e (3) glândulas vestibulares. A mucosa é circundada por uma muscular relativamente fina (em relação ao útero e à cérvice), de dupla camada, e por tecido conjuntivo, mais externamente. A parede vaginal é inervada por ramos do nervo pudendo, o qual contribui para o prazer sexual e o orgasmo durante a relação sexual.

Regulação Hormonal durante o Ciclo Menstrual

As células superficiais do epitélio vaginal se descamam continuamente, e a natureza destas células é influenciada pelo ambiente hormonal. O estrógeno estimula a proliferação do epitélio vaginal e aumenta seu conteúdo de glicogênio (referido como **"cornificação"** — mas em humanos, a verdadeira cornificação ou queratinização não ocorre). O glicogênio é metabolizado em ácido láctico por lactobacilos comensais, desta forma mantendo um ambiente ácido. Isto inibe a infecção por bactérias não comensais e fungos. A progesterona aumenta a descamação das células epiteliais.

GENITÁLIA EXTERNA

Estrutura e Função

A genitália externa feminina é circundada pelos **grandes lábios** (homólogos ao escroto) lateralmente e pelo **monte do púbis** anteriormente (Fig. 43-25). **Vulva** se refere, coletivamente, à área que inclui os lábios maiores e o monte do púbis, acrescido dos **pequenos lábios,** do **clitóris,** do **vestíbulo da vagina,** das **glândulas vestibulares** e do **orifício uretral externo.** A vulva também é denominada **pudendo** pelos clínicos. As estruturas da vulva possuem função de excitação e clímax sexual, direcionamento do fluxo da urina e de recobrir parcialmente a abertura da vagina, desta forma inibindo a entrada de patógenos.

O clitóris é o homólogo embrionário do pênis e é composto de dois **corpos cavernosos,** que ligam o clitóris aos ramos isqueopúbicos e a **glande.** Estas estruturas são compostas de tecido erétil e sofrem um processo de ereção, essencialmente da mesma maneira que o pênis. Diferentemente do pênis, o tecido do clitóris é completamente separado da uretra. Desta forma, o clitóris está envolvido na excitação sexual e clímax durante o orgasmo. A vagina está igualmente envolvida na satisfação sexual, mas também serve como órgão copulatório e canal do parto.

Regulação Hormonal durante o Ciclo Menstrual

As estruturas da vulva não demonstram mudanças notáveis durante o ciclo menstrual. Entretanto, a saúde e a função destas estruturas são dependentes de hormônios. A genitália externa e a vagina respondem a andrógenos (testosterona e di-hidrotestosterona) e estrógenos. Os andrógenos também atuam no sistema nervoso central (SNC) para aumentar a libido na mulher.

BIOLOGIA DO 17β-ESTRADIOL E PROGESTERONA

Efeitos Biológicos de Estrógeno e Progesterona

O 17β-estradiol e a progesterona variam durante o ciclo menstrual e possuem diversos efeitos que podem ser categorizados de acordo com sua relação direta, ou não, com o sistema reprodutor. Ambos os hormônios têm efeitos profundos no ovário, tuba uterina, útero, colo do útero, vagina e genitália externa, e no hipotálamo e hipófise. O estrógeno e a progesterona também têm efeitos importantes em tecidos não reprodutores, incluindo os seguintes:

Osso: O estrógeno é necessário para o fechamento das placas epifisárias dos ossos longos em ambos os sexos. O 17β-estradiol tem **efeito ósseo anabólico** e **calciotrópico** (Capítulo 39). Ele estimula a absorção intestinal de Ca^{++}. O 17β-estradiol também é um dos mais potentes reguladores da função dos osteoblastos e osteoclastos. Ele promove a sobrevivência dos osteoblastos e a apoptose dos osteoclastos, desta forma favorecendo a formação, e não a reabsorção óssea.

Fígado: O efeito geral do 17β-estradiol no fígado é a melhora dos perfis de lipoproteínas circulantes. O estrógeno aumenta a expressão de receptores de LDL, desta forma aumentando a eliminação de partículas LDL, ricas em colesterol, pelo fígado. O estrógeno também aumenta os níveis circulantes de HDL. O estrógeno regula a produção hepática de diversas proteínas de transporte, incluindo a proteína ligadora de cortisol, a proteína ligadora de hormônio da tireoide e a SHBG.

Órgãos cardiovasculares: Mulheres antes da menopausa apresentam significativamente menos doenças cardiovasculares do que homens ou mulheres após a menopausa. O estrógeno promove vasodilatação pelo aumento na produção de **óxido nítrico,** o que relaxa a musculatura lisa vascular e inibe a ativação plaquetária. Polimorfismos de nucleotídeo único no receptor de estrógeno foram associados a aumento de doenças cardiovasculares.

Tegumento: O estrógeno e a progesterona mantêm uma pele saudável e lisa, com espessura epidérmica e dérmica normais. O estrógeno estimula a proliferação e inibe a apoptose, dos queratinócitos. Na derme, o estrógeno e a progesterona aumentam a síntese de colágeno e inibem a quebra do colágeno por suprimir as metaloproteinases da matriz. O estrógeno também aumenta a produção de glicosaminoglicanas e sua deposição na derme, e promove a cicatrização de ferimentos.

SNC: O estrógeno é neuroprotetor — ou seja, ele inibe a morte celular neuronal em resposta à hipóxia ou a outros insultos. Os efeitos positivos do estrógeno na angiogênese podem ser responsáveis por algumas das ações benéficas e estimulantes do estrógeno no SNC. A progesterona atua no hipotálamo para aumentar o ponto de termorregulação, desta forma elevando a temperatura corporal em aproximadamente 0,5°F (quase 17,5°C). Esta é a base para a utilização da mensuração da temperatura corporal para determinar se ocorreu ovulação. A progesterona é um depressor do SNC. A perda de progesterona, por morte do corpo lúteo da menstruação, é a base para **disforia pré-menstrual (síndrome pré-menstrual [PMS]).** A progesterona também atua no tronco cerebral, sensibilizando a resposta ventilatória ao P_{CO_2} de forma que a ventilação aumenta e a P_{CO_2} diminui.

Tecido adiposo: O estrógeno reduz o tecido adiposo por reduzir a atividade da lipoproteína lipase e aumentar a da lipase sensível ao hormônio (*i. e.*, possui um efeito lipolítico). A perda do estrógeno resulta no acúmulo de tecido adiposo, especialmente no abdome.

Transporte e Metabolismo dos Esteroides Ovarianos

Os hormônios esteroides são pouco solúveis no sangue e estão ligados a proteínas plasmáticas. Aproximadamente 60% do estrógeno é transportado ligado a **globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG),** 20% está ligado a albumina e 20% está na forma livre. A progesterona se liga principalmente a **globulina ligadora de cortisol (transcortina)** e albumina, como sua afinidade por estas proteínas é baixa, sua meia-vida na circulação é em torno de 5 minutos.

Apesar de o ovário ser o principal local de produção do estrógeno, a aromatização periférica de andrógenos a estrógenos pode gerar níveis locais altos de 17β-estradiol em alguns tecidos. A conversão periférica de andrógenos adrenais e ovarianos é uma fonte importante de estrógeno após a menopausa (ver adiante). O fato da CYP19 (aromatase) ser expressa na mama é a base para o uso de **inibidores da aromatase** no tratamento de câncer de mama dependente de estrógeno, em mulheres após a menopausa.

Estrógenos e progestinas são degradados no fígado em metabólitos inativos, conjugados com sulfato ou glicuronida e excretados na urina. Os principais metabólitos do estradiol incluem estrona, estriol e catecolestrógenos (2-hidroxiestrona e 2-metoxiestrona). O principal metabólito da progesterona é o pregnanediol, o qual é conjugado com glicuronato e excretado na urina.

ONTOGENIA DOS SISTEMAS REPRODUTORES

Diferentemente da maioria dos outros sistemas orgânicos, os sistemas reprodutores sofrem mudanças significativas em sua atividade no decorrer da vida de um homem ou uma mulher (Fig. 43-29). O desenvolvimento dos sistemas reprodutores ocorre no útero e resulta em fetos masculinos ou femininos. Após o nascimento e durante a infância, os sistemas reprodutores estão praticamente quiescentes. Na puberdade, o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal "acorda" e as gônadas começam a produzir esteroides sexuais, os quais, por sua vez, induzem as modificações dimórficas sexuais na aparência e comportamento associadas ao homem e à mulher. O tempo de vida reprodutora da mulher é definido pela sua reserva ovariana e grau de desenvolvimento folicular (ver anteriormente) e termina na menopausa, em geral na quinta década de vida. A perda da produção de estrógeno pelos ovários tem um evidente impacto clínico em muitas mulheres "menopausadas". O homem continua a produzir espermatozoide por toda sua vida, mas pode apresentar um declínio na produção de andrógeno (andropausa), que está associada às suas sequelas clínicas próprias.

GESTAÇÃO

O sistema reprodutor da mulher sofre enormes mudanças durante a gestação. A produção de gonadotrofina e esteroides gonadais muda do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano materno, que é fortemente reprimido durante a gestação, para a placenta fetal. Realmente, é a função endócrina do tecido placentário fetal que (1) mantém um útero gravídico quiescente, (2) altera a fisiologia materna para garantir a nutrição fetal *in utero*, (3) modifica a função hipofisária materna e o desenvolvimento da glândula mamária para garantir a manutenção da nutrição fetal após o nascimento, e (4) determina o tempo do trabalho de parto e nascimento (também denominado **parto**). A placenta também desempenha um importante papel na produção de testosterona fetal e diferenciação masculina do sistema reprodutor, antes que o hipotálamo e a hipófise fetal formem um eixo funcional.

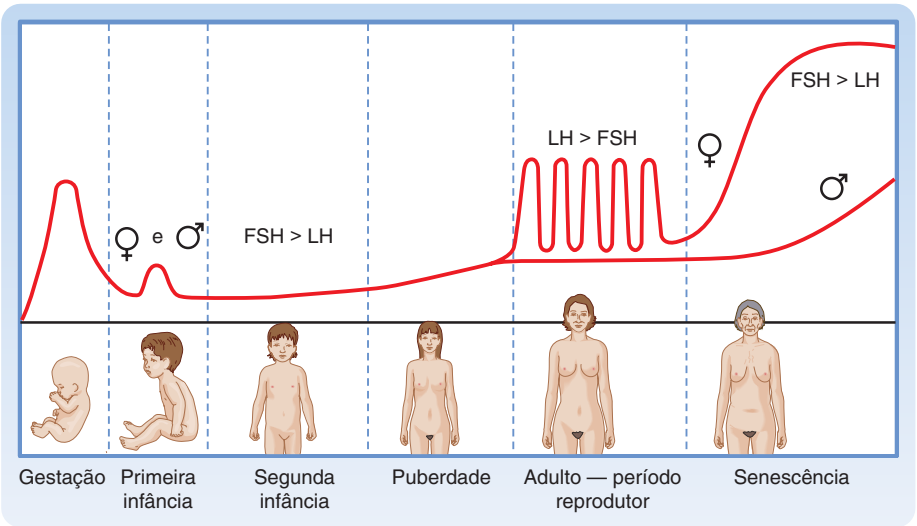
Fertilização, Embriogênese Inicial, Implantação e Placentação

Sincronização com Função do Ovário e do Trato Reprodutor Maternos

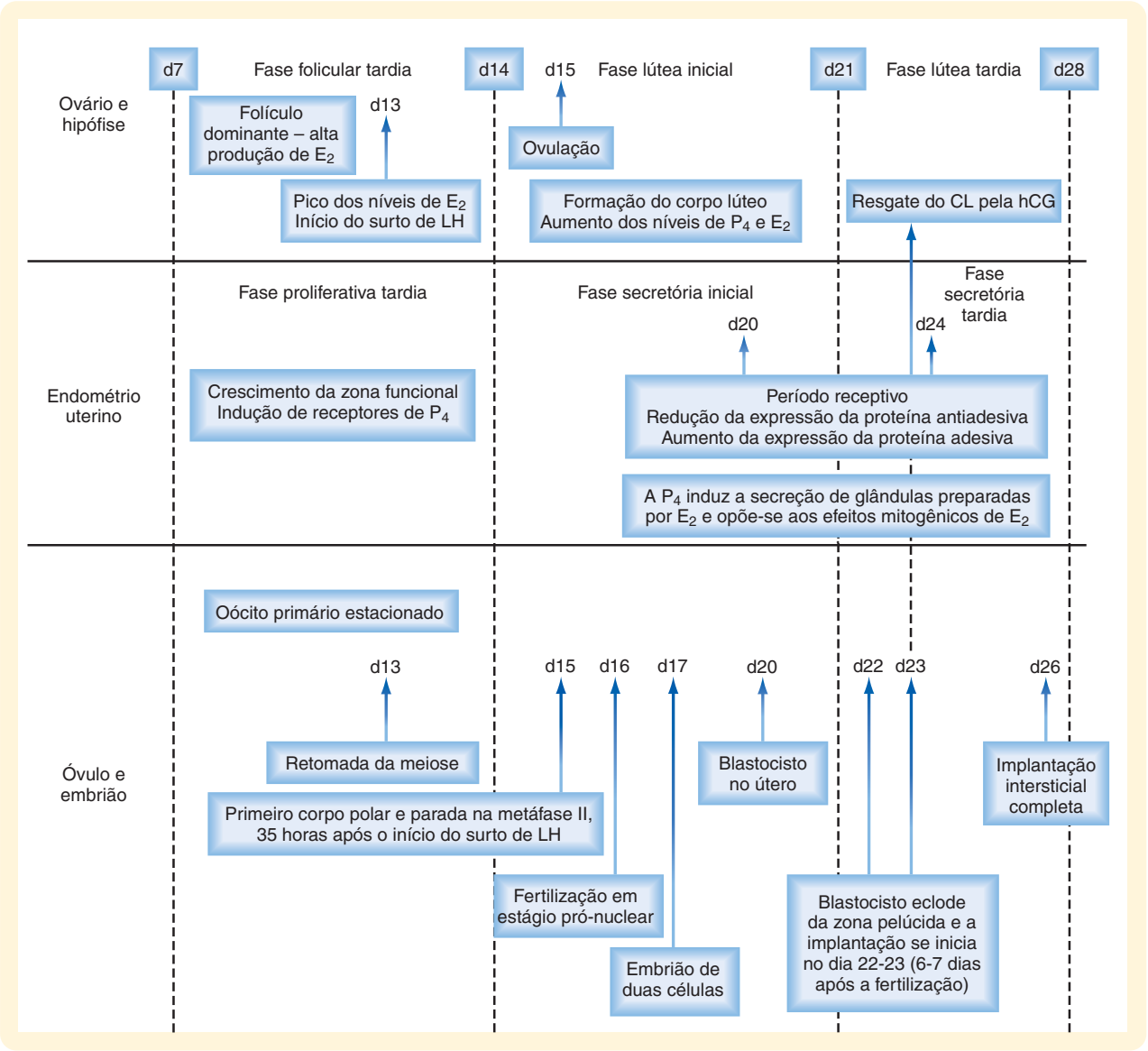
A fertilização, embriogênese inicial, implantação e gestação inicial são todas sincronizadas com o ciclo menstrual humano (Fig. 43-30). Logo antes da ovulação, o ovário está na fase folicular final e produz altos níveis de estrógeno. O estrógeno promove o crescimento do endométrio uterino e induz a expressão do receptor de progesterona. O estrógeno finalmente induz o surto de LH, o qual, em contrapartida, induz a maturação meiótica do oócito e a ovulação do complexo *cumulus*-oócito.

Os eventos entre a fertilização e a implantação duram cerca de 6 dias para se completarem, de forma que a implantação ocorre por volta do dia 22 do ciclo menstrual. Neste momento, o ovário se encontra na fase lútea média e secreta grandes quantidades de progesterona. A progesterona estimula a secreção das glândulas uterinas, as quais proporcionam nutrientes para o embrião. Isto é denominado nutrição histiotrófica e é uma forma importante de transferência de nutrientes de mãe para feto durante o primeiro trimestre de gestação, após o qual é trocada pela nutrição hemotrópica (ver adiante). A progesterona inibe a contração do miométrio e evita a liberação de fatores parácrinos (p. ex., citocinas, prostaglandinas, quimiocinas e vasoconstritores) que levam à menstruação. A progesterona induz a **"janela de receptividade"** no endométrio uterino, entre os dias 20 a 24 do ciclo menstrual, aproximadamente. A fase receptiva está associada a um aumento da adesividade do epitélio endometrial e envolve a formação de extensões celulares, denominadas **pinopódios**, na superfície apical do epitélio endometrial, juntamente com aumento da expressão de proteínas adesivas (p. ex., integrinas, caderinas) e redução da expressão de proteínas antiadesivas (p. ex., mucinas) na membrana celular apical.

Quando um óvulo fertilizado se implanta no útero, o endométrio uterino está com sua espessura máxima, secretando ativamente e é capaz de aderir-se fortemente ao embrião em implantação.



● **Figura 43-29.** Padrão de secreção de gonadotrofinas ao longo da vida. Note os picos transitórios durante a gestação e início da infância e, posteriormente, os baixos níveis na infância. A mulher subsequentemente possui aumentos cíclicos mensais, com hormônio luteinizante (LH) excedendo o hormônio folículo estimulante (FSH); os homens não. Ambos os sexos aumentam a produção de gonadotrofinas após os 50 anos de idade, com o FSH excedendo o LH.



● **Figura 43-30.** Sincronização de eventos do ciclo menstrual (ovário e endométrio) com a fertilização, o desenvolvimento inicial na tuba uterina e a implantação no útero. E_2, estradiol; P_4, progesterona. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

Fertilização

A fertilização realiza tanto a recombinação de material genético para formar um organismo novo e geneticamente distinto, como inicia eventos que começam o desenvolvimento embrionário. Várias etapas devem ocorrer para que haja sucesso na fertilização (não assistida) (Fig. 43-31), incluindo as seguintes:

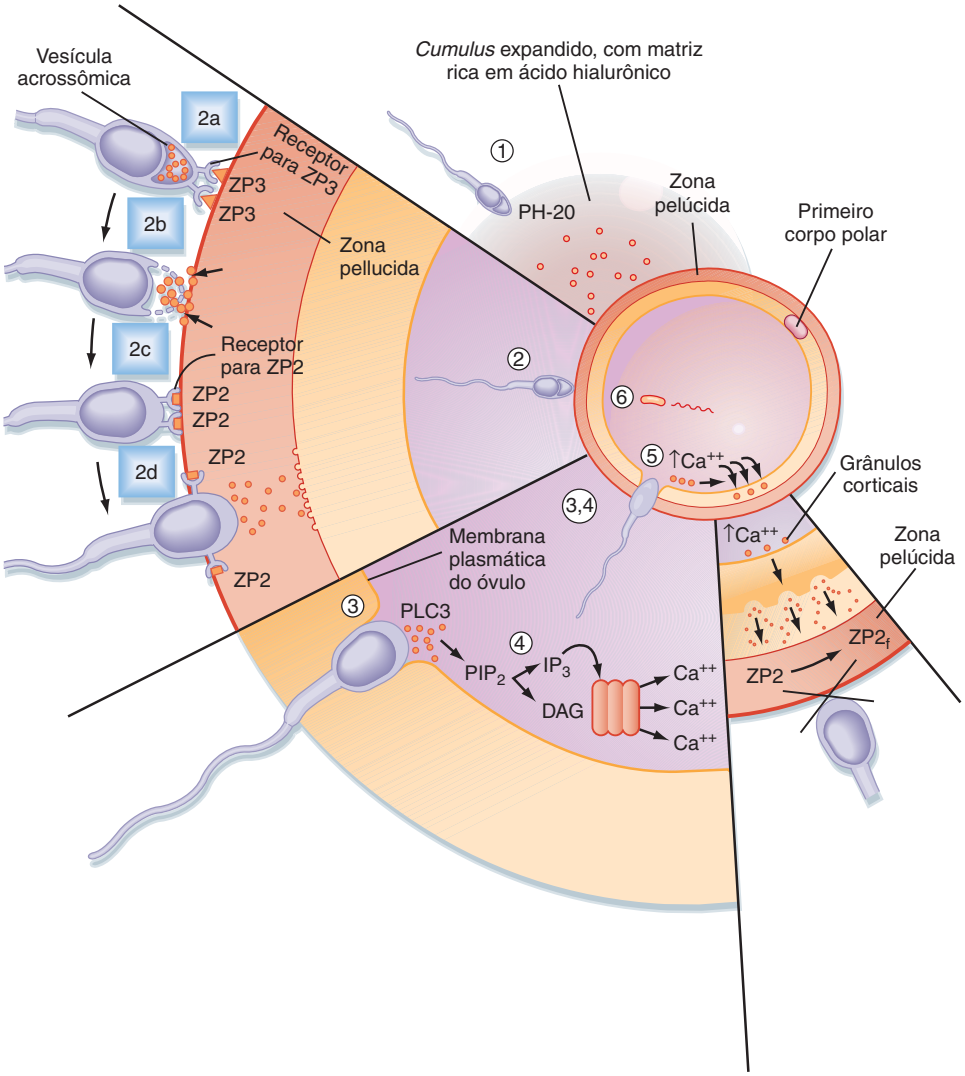
Etapa 1: Penetração do espermatozoide no *cumulus* expandido. Isto envolve digestão da matriz extracelular do *cumulus* por uma hialuronidase de membrana, PH-20.

Etapa 2: Penetração do espermatozoide na zona pelúcida. Isto envolve a ligação do espermatozoide à proteína ZP3 desta zona (etapa 2a), que induz a liberação de enzimas acrossômicas (denominada **reação acrossômica** — etapa 2b). Em seguida, o espermatozoide se liga a outra proteína da zona, ZP2 (etapa 2c) e à medida que a zona pelúcida é digerida, o espermatozoide nada através do ovo (etapa 2d).

Etapa 3: Fusão da membrana do espermatozoide e do óvulo.

Etapa 4: Uma cascata de sinalização desencadeada por Ca^{++} (Capítulo 3).

Etapa 5: A cascata de sinalização ativa a exocitose de vesículas preenchidas por enzimas, denominadas grânulos corticais, que se encontram na região mais externa, ou cortical, do óvulo não fertilizado. As enzimas contidas nos **grânulos corticais** são liberadas no exterior do óvulo por exocitose. Estas enzimas modificam tanto a ZP2 como a ZP3 da zona pelúcida, de forma que a ZP2 não pode mais se ligar ao espermatozoide com acrossoma reativo e a ZP3 não pode mais se ligar ao espermatozoide capacitado, com acrossoma intacto. Assim, apenas um espermatozoide



● **Figura 43-31.** Eventos envolvidos na fertilização (ver texto para detalhes). (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

normalmente penetra no óvulo. Ocasionalmente, mais de um espermatozoide penetra no óvulo. Isto resulta em uma célula **triploide** que não é capaz de se desenvolver posteriormente. Desta forma, a prevenção da polispermia é fundamental para o desenvolvimento normal do óvulo fertilizado.

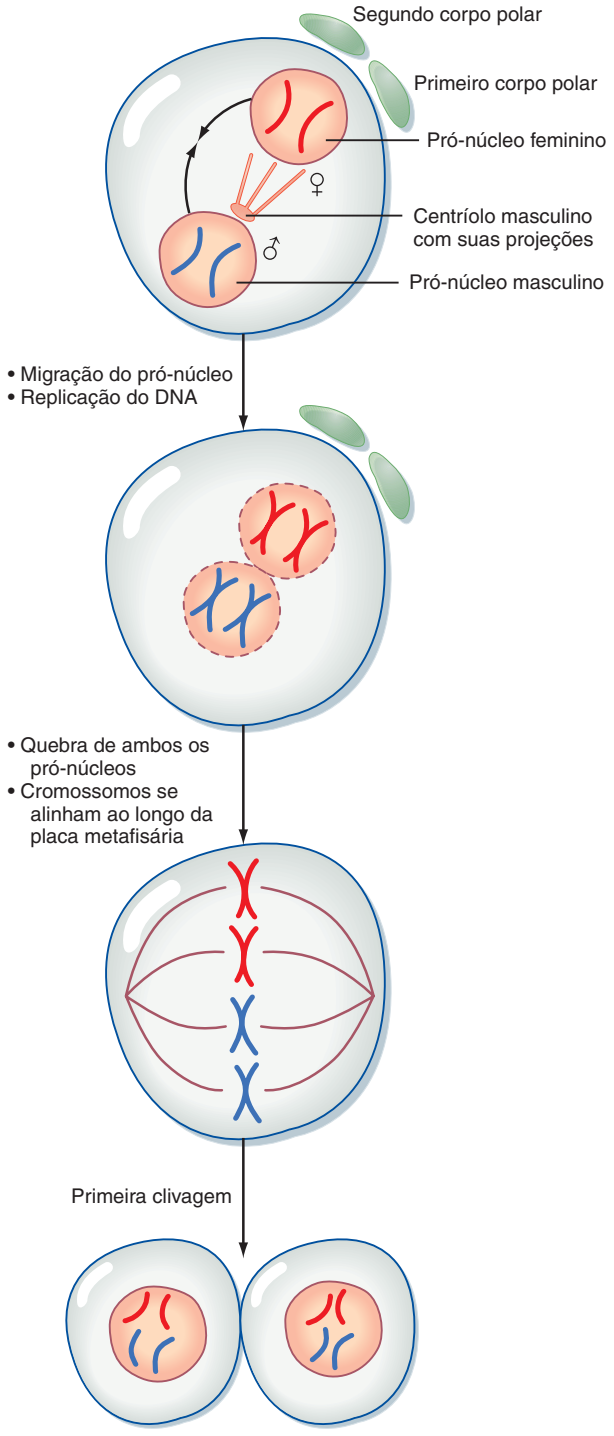
Etapa 6: Todo o espermatozoide penetra no óvulo durante a fusão. O flagelo e a mitocôndria se desintegram, de forma que a maior parte do DNA mitocondrial das células vem da mãe. Uma vez dentro do óvulo, ocorre a descondensação do DNA do espermatozoide. Uma membrana, denominada pró-núcleo, se forma ao redor do DNA do espermatozoide, à medida que o ovo recém-ativado completa a segunda divisão meiótica.

Em óvulos de mamíferos, uma grande liberação inicial de Ca^{++} é seguida de uma série de oscilações menores de Ca^{++}, subsequentes, que podem durar horas. A principal consequência desta via de sinalização é a de que esta "acorda" o ovo metabolicamente quiescente, de forma que este pode retomar a meiose e iniciar o desenvolvimento embrionário. Este processo é denominado de **ativação do ovo.**

O ovo ativado completa a segunda divisão meiótica à medida que o DNA do espermatozoide descondensa e um pró-nucleo se forma ao seu redor (Fig. 43-32). Uma vez que o ovo tenha completado a meiose, também se forma um pró-núcleo ao redor dos cromossomos femininos. Um **centrossomo**, contribuído pelo espermatozoide, se torna um centro de organização de microtúbulos, do qual estes se estendem até contatarem o pró-núcleo feminino. Ocorre a replicação do DNA masculino e feminino à medida que os dois pró-núcleos são aproximados. Quando os pró-núcleos estabelecem contato, as membranas nucleares se rompem, os cromossomos se alinham em uma placa metafisária comum e ocorre a primeira clivagem.

Embriogênese Inicial e Implantação

A fertilização ocorre, tipicamente, no dia 16 a 17 do ciclo menstrual, e a implantação ocorre cerca de 6 dias mais tarde. Assim, a primeira semana da embriogênese se inicia nos lúmens da tuba uterina e do útero. Em grande parte deste tempo o embrião permanece encapsulado pela zona pelúcida. As primeiras duas clivagens duram cerca de 2 dias e o embrião torna-se uma **mórula** de 16 células em 3 dias. As células externas da mórula tornam-se altamente adesivas entre si e começam a transportar fluidos para dentro da massa embrionária. Durante os dias 4 e 5, o transporte de fluido gera uma cavidade,



● **Figura 43-32.** Uma visão geral dos eventos genéticos após a fertilização e até a primeira clivagem embrionária. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

denominada cavidade blastocística, e o embrião é então denominado **blastocisto** (Fig. 43-33). O blastocisto é composto de duas subpopulações de células: uma **massa interna de células,** excêntrica, e uma camada externa semelhante a uma camada epitelial de **trofoblastos.** A região da camada trofoblástica imediatamente adjacente a massa de células internas é denominada **polo embrionário**, e é esta região que se liga ao endométrio uterino durante a implantação (Fig. 43-33).

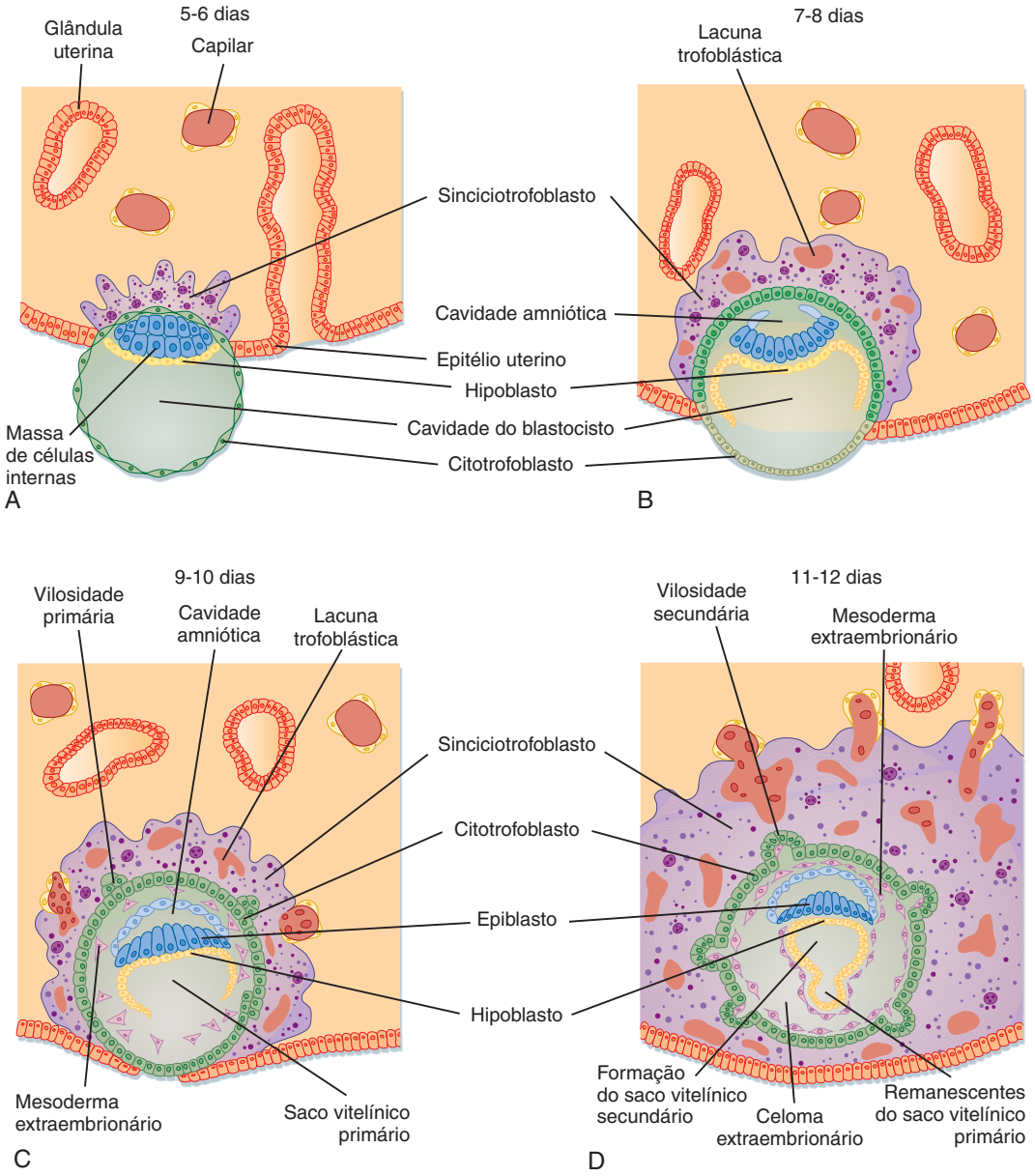
O embrião reside na tuba uterina durante os primeiros 3 dias e então passa ao útero. Nos dias 5 a 6 do desenvolvimento, os trofoblastos do blastocisto secretam proteases que digerem a zona pelúcida de revestimento externo. Neste ponto, correspondendo a cerca do dia 22 do ciclo menstrual, o **blastocisto "eclodido"** é capaz de aderir e se implantar no endométrio uterino receptivo (Fig. 43-33).

No momento da adesão e implantação, os trofoblastos se diferenciam em dois tipos celulares: uma cama mais interna de **citotrofoblastos** e uma cama mais externa de **sinciciotrofoblastos** multinucleares/multicelulares (Fig. 43-33). Os citotrofoblastos inicialmente proporcionam uma camada de origem de células continuamente em divisão. Os sinciciotrofoblastos inicialmente realizam três tipos gerais de função: adesiva, invasiva e endócrina. Os sinciciotrofoblastos expressam proteínas adesivas de superfície (*i. e.*, caderinas e integrinas) que se ligam ao epitélio da superfície uterina, à medida que o embrião se implanta a componentes da matriz extracelular uterina. Em humanos, o embrião penetra completamente na camada superficial do endométrio (Fig. 43-33). Este modo de implantação, denominado **implantação intersticial,** é o mais invasivo entre os mamíferos placentares. A implantação invasiva envolve a migração, auxiliada pela adesão, dos sinciciotrofoblastos para o interior do endométrio, juntamente com a quebra da matriz extracelular pela secreção de metaloproteinases da matriz e outras enzimas hidrolíticas.

A função endócrina se inicia com o começo da implantação, quando o sinciciotrofoblasto começa a secretar uma proteína semelhante ao LH, a **gonadotrofina coriônica humana,** a qual mantém a viabilidade do corpo lúteo, desta forma, a secreção de progesterona. Os sincicotrofoblastos também se tornam altamente esteroidogênicos. Com 10 semanas, os sinciciotrofoblastos adquirem a capacidade de produzir progesterona em níveis suficientes para manter a gestação independentemente de um corpo lúteo. Os sinciciotrofoblastos produzem vários outros hormônios, assim como enzimas que modificam hormônios.

À medida que a implantação e a placentação progridem, o sinciciotrofoblasto assume funções importantes de fagocitose (durante a nutrição histiotrópica) e transferência bidirecional placentária de gases, nutrientes e excretas. Trocas através dos sinciciotrofoblastos envolvem difusão (p. ex., gases), transporte facilitado (p. ex., transferência de glicose mediada por GLUT1), transporte ativo (p. ex., aminoácidos por transportadores específicos) e pinocitose/transcitose (p. ex., de complexos ferro/transferrina).

Também existe uma resposta materna à implantação, que envolve a transformação do estroma endometrial. Esta resposta, denominada **decidualização,** envolve um aumento das células do estroma à medida que estas se tornam células deciduais preenchidas por lipídio e glicogênio (neste momento, o endométrio é denominado **decídua**). A decídua forma um lençol semelhante ao epitélio, com junções adesivas que inibem a migração do embrião implantado. A decídua também secreta fatores, como **inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs),** que moderam a atividade das enzimas hidrolíticas, derivadas dos sinciciotrofoblastos, na matriz endometrial.



● **Figura 43-33.** Eventos envolvidos na implantação embrionária inicial. (De Carlson BM: Human Embriology and Developmental Biology. Philadelphia, Mosby, 2004.)

Consequentemente, a decidualização permite uma invasão regulada durante a implantação. Normalmente, o embrião em implantação e a placenta não se estendem nem envolvem o miométrio.

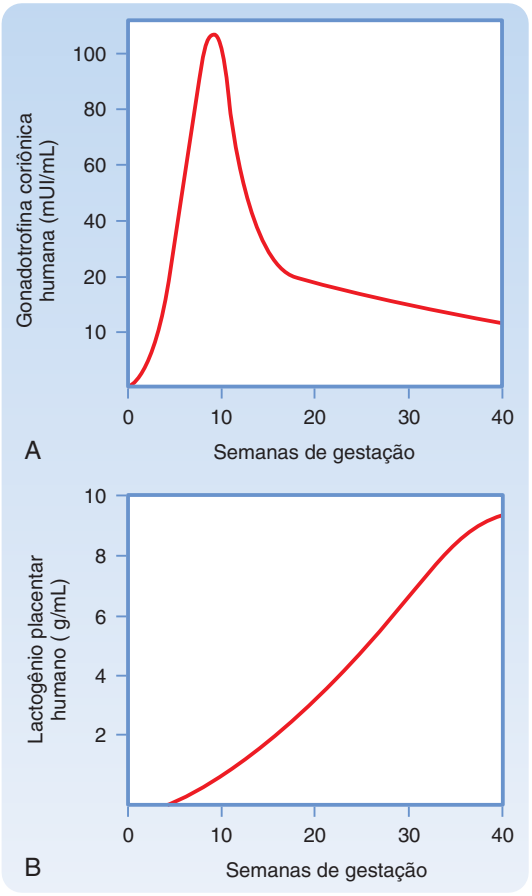
Endocrinologia Placentar

Gonadotrofina Coriônica Humana. O primeiro hormônio produzido pelo sinciciotrofoblasto é o **hCG.** O hCG é estruturalmente relacionado aos hormônios glicoproteicos hipofisários (Capítulo 40). Como estes, o hCG é composto de uma **subunidade glicoproteica-α comum (α-GSU)** e uma **subunidade β específica para hormônio (β-hCG).** Anticorpos utilizados para detectar hCG (*i. e.*, em testes laboratoriais e em *kits* comerciais para diagnóstico de gestação) são produzidos para, especificamente, detectar a subunidade β. O hCG é mais semelhante ao LH e se liga com grande afinidade ao receptor de LH. A subunidade β do hCG é mais longa que a do LH e contém mais sítios de **glicosilação,** o que aumenta bastante a meia-vida do hCG, para 24 a 30 horas. A estabilidade do hCG permite que ele se acumule rapidamente na circulação materna, de forma que o hCG é detectável no soro materno dentro de 24 horas após a implantação. Os níveis séricos de hCG dobram a cada 2 dias nas primeiras 6 semanas e atingem um pico em torno da 10ª semana. A partir daí, o hCG sérico diminui para um nível mantido de cerca de 50% do valor de pico (Fig. 43-34, *A*).

A ação primária do hCG é a de estimular os receptores de LH no corpo lúteo. Isto evita a luteólise e mantém níveis altos de produção de progesterona derivada do corpo lúteo durante as primeiras 10 semanas. O rápido aumento do hCG é responsável pela náusea do **"enjôo matinal"** associado ao período inicial da gestação. Uma

NA CLÍNICA

Placenta acreta é a destruição do endométrio e aderência da placenta ao miométrio, uma condição que, potencialmente, pode causar uma hemorragia pós-parto ameaçadora à vida. A resposta decidual ocorre apenas no útero. Assim, a natureza altamente invasiva do embrião humano oferece considerável risco à mãe no caso de **implantação ectópica.** A implantação ectópica se refere à implantação do embrião em um local que não o útero, e uma **gestação ectópica** se refere ao desenvolvimento de um embrião em um local de implantação ectópica. A maioria das gestações ectópicas (> 90%) ocorre nas tubas uterinas (denominadas **gestações tubárias**), mas elas também podem ocorrer no ovário e na cavidade abdominal. A implantação na tuba uterina está, frequentemente, associada a infecção e inflamação crônicas (**doença inflamatória pélvica**) e obstrução da trompa. Em uma gestação tubária, a natureza altamente invasiva do sinciciotrofoblasto humano, que, normalmente, é moderada pela resposta decidual uterina, com frequência leva à penetração da parede da tuba uterina pelo embrião em implantação. Apesar de gestações abdominais poderem chegar a termo, gestações tubárias não detectadas normalmente levam à ruptura da parede tubária. A hemorragia interna resultante pode ser catastrófica para a mãe e requer intervenção cirúrgica imediata.



● **Figura 43-34.** Níveis circulantes de gonadotrofina coriônica humana e lactogênio placentar humano no sangue materno durante a gestação. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

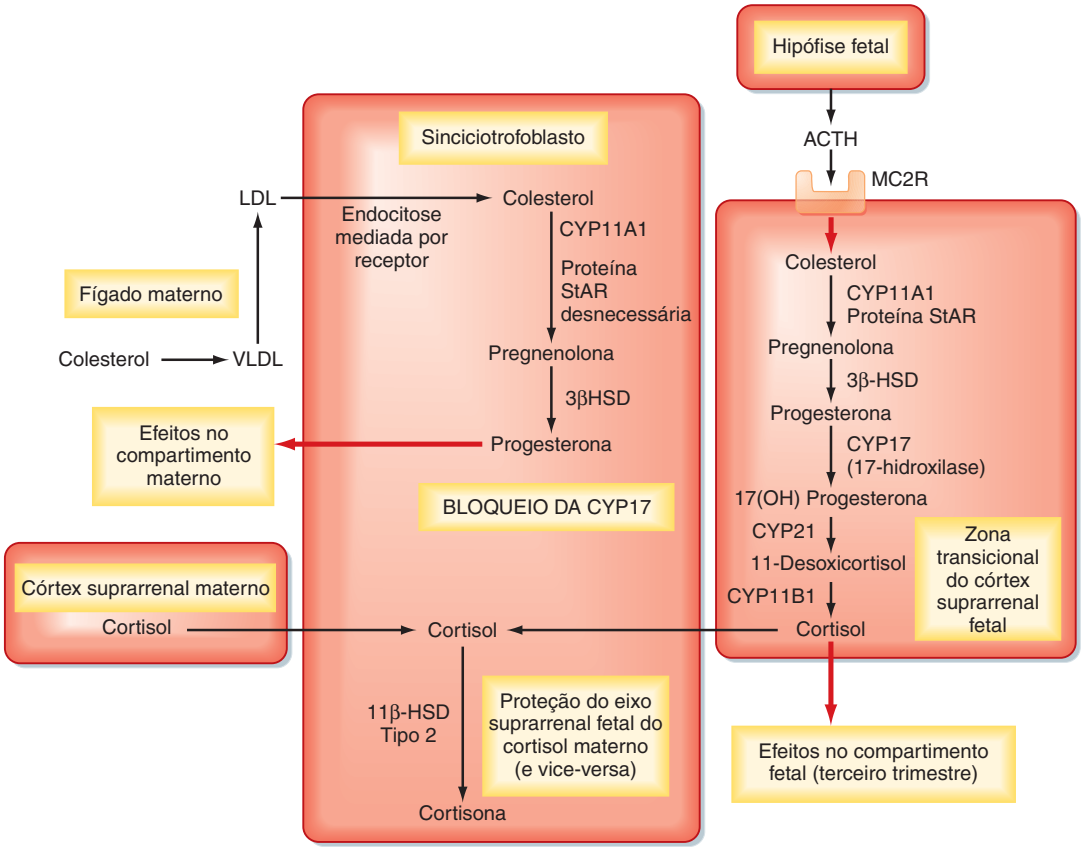
pequena quantidade (*i. e.*, 1% a 10%) de hCG penetra na circulação fetal. O hCG estimula as células de Leydig fetais a produzirem testosterona antes que o eixo gonadotrófico fetal esteja completamente maduro. O hCG também estimula o córtex adrenal fetal (ver adiante) durante o primeiro trimestre.

Progesterona. A placenta produz uma grande quantidade de **progesterona,** a qual é absolutamente necessária para manter um miométrio quiescente e um útero grávido. A produção de progesterona pela placenta é, em grande parte, não regulada — a placenta produz tanta progesterona quanto o suprimento de colesterol e os níveis de CYP11A1 e 3β-HSD permitirem (Fig. 43-35). Vale notar que a esteroidogênese placentar difere daquela de córtex adrenal, ovários e testículos. Na placenta, o colesterol é transportado para a mitocôndria por um mecanismo independente de **proteína StAR.** Assim, esta primeira etapa da esteroidogênese não é uma etapa regulada e limitante como nas outras glândulas esteroidogênicas. Isto significa que fetos com uma mutação inativadora na proteína StAR desenvolverão **hiperplasia adrenal lipoide congênita** (Capítulo 42) e **hipogonadismo,** mas terão níveis normais de progesterona produzidos por sua placenta. A produção de progesterona pela placenta não necessita de tecido fetal. Consequentemente, os níveis de progesterona independem, em grande parte, da saúde fetal e não podem ser utilizados como índice de saúde fetal. Os níveis de progesterona materna continuam a aumentar por toda a gestação (Fig. 43-36).

A progesterona é liberada principalmente na circulação materna e é necessária para a implantação e manutenção da gestação. A progesterona também produz diversos efeitos na fisiologia materna e induz o crescimento e diferenciação da mama. A troca entre a progesterona derivada do corpo lúteo e a progesterona derivada da placenta (**troca luteoplacentar**) está completa em torno das 8 semanas de gestação. A progesterona (e a pregnenolona) é utilizada pela zona de transição do córtex fetal para formar cortisol ao final da gestação.

Estrógeno. Os estrógenos também são produzidos pelos sinciciotrofoblastos. Os sinciciotrofoblastos se assemelham às células granulosas ovarianas por não possuírem CYP17 e serem dependentes de outro tipo celular que lhes forneça andrógenos com 19 carbonos, para aromatizá-los (Fig. 43-35). Estas células auxiliares, produtoras de andrógeno, encontram-se no **córtex suprarrenal do feto.**

O córtex suprarrenal do feto contém uma **zona definitiva** externa, uma **zona de transição** média, e uma **zona fetal** interna. As zonas definitiva e de transição dão origem às zonas glomerulosa e fasciculada, respectivamente. A síntese de aldosterona é iniciada próximo ao parto. A síntese de cortisol começa com cerca de 6 meses e aumenta ao final da gestação. A zona fetal é a porção



● **Figura 43-35.** Produção de progesterona e inativação do cortisol pelo sinciciotrofoblasto. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

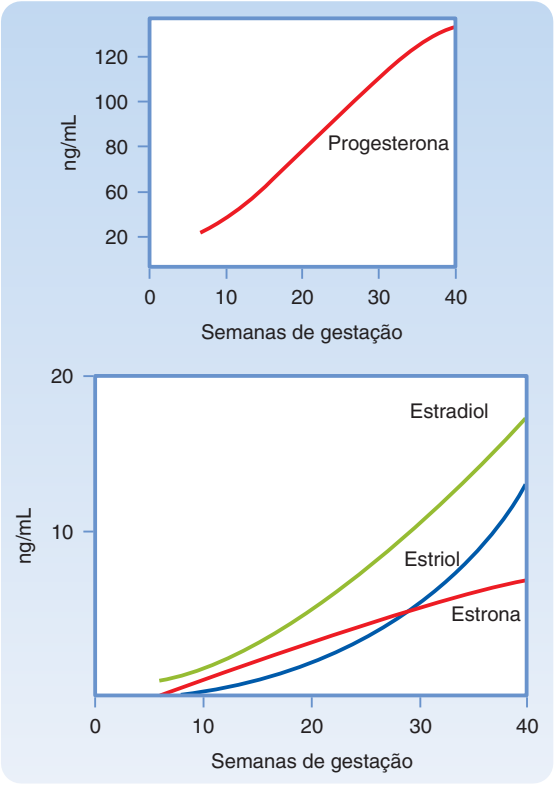
predominante do córtex suprarrenal no feto; ela constitui quase 80% da massa da grande suprarrenal fetal e é o local da maior parte da esteroidogênse adrenal fetal. A zona fetal se parece muito com a zona reticular, pois expressa pouco ou nenhuma 3β-HSD (Fig. 43-35). A zona fetal libera a forma sulfatada do andrógeno inativo, **sulfato de de-hidroepiandrosterona** (DHEAS) durante a maior parte da gestação. A produção do DHEAS da adrenal fetal torna-se absolutamente dependente do ACTH da hipófise fetal ao final do primeiro trimestre.

O DHEAS liberado da zona fetal tem dois destinos. Primeiro, o DHEAS pode ir diretamente para o sinciciotrofoblasto, onde é dessulfatado por uma **esteroide sulfatase** placentar e utilizado como substrato de 19 carbonos para a síntese de 17β-estradiol e estrona (Fig. 43-35). O segundo destino do DHEAS é a **16-hidroxilação** no fígado fetal, pela enzima CYP3A7. O 16-hidroxil-DHEAS é, então, convertido pelo sinciciotrofoblasto no principal estrógeno da gestação, denominado **estriol** (Fig. 43-35).

Os níveis de estrógenos maternos aumentam ao longo da gestação (Fig. 43-36). Como a produção de estrógeno é dependente de um feto saudável, os níveis de estriol podem ser utilizados para avaliar a saúde fetal. O termo coletivo utilizado para os sinciciotrofoblastos placentares e os órgãos fetais, no contexto de produção de estrógeno, é **unidade fetoplacentar.** Os estrógenos aumentam o fluxo sanguíneo útero-placentar, aumentam a expressão de receptores para LDL nos sinciciotrofoblastos e induzem vários componentes (p. ex., prostaglandinas, receptores de ocitocina) envolvidos no parto. Os estrógenos aumentam o crescimento mamário, direta e indiretamente, por estimularem a produção de prolactina pela hipófise materna. Os estrógenos também aumentam o tamanho e o número de lactotrofos, desta forma aumentando a massa hipofisária geral para mais de duas vezes no fim da gestação. Os estrógenos também afetam vários aspectos da fisiologia materna.

Lactogênio Placentar Humano. O lactogênio placentar humano (hPL), também denominado **somatomamotrofina coriônica humana (hCS),** é um hormônio proteico de 191 aminoácidos, produzido no sinciciotrofoblasto, estruturalmente semelhante ao hormônio do crescimento (GH) e prolactina (PRL). Sua função se sobrepõe às do GH e PRL. Ele pode ser detectado no sinciciotrofoblasto 10 dias após a concepção e no soro materno por volta das 3 semanas de gestação (Fig. 43-34). Os níveis séricos maternos aumentam progressivamente por todo o restante da gestação. A quantidade de hormônio produzida está diretamente relacionada ao tamanho da placenta, de forma que à medida que a placenta cresce durante a gestação, a secreção de hPL aumenta. Cerca de 1 g de hPL pode ser secretado por dia ao final da gestação.

Da mesma forma como o GH, o hPL é anabólico para proteínas e lipolítico. Sua ação antagônica à insulina é a base principal para a diabetogenicidade da gestação. Da mesma forma que a PRL, ele estimula o crescimento e desenvolvimento da glândula mamária. O desenvolvi-



● **Figura 43-36.** Níveis séricos maternos de progesterona e estrógenos durante a gestação. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

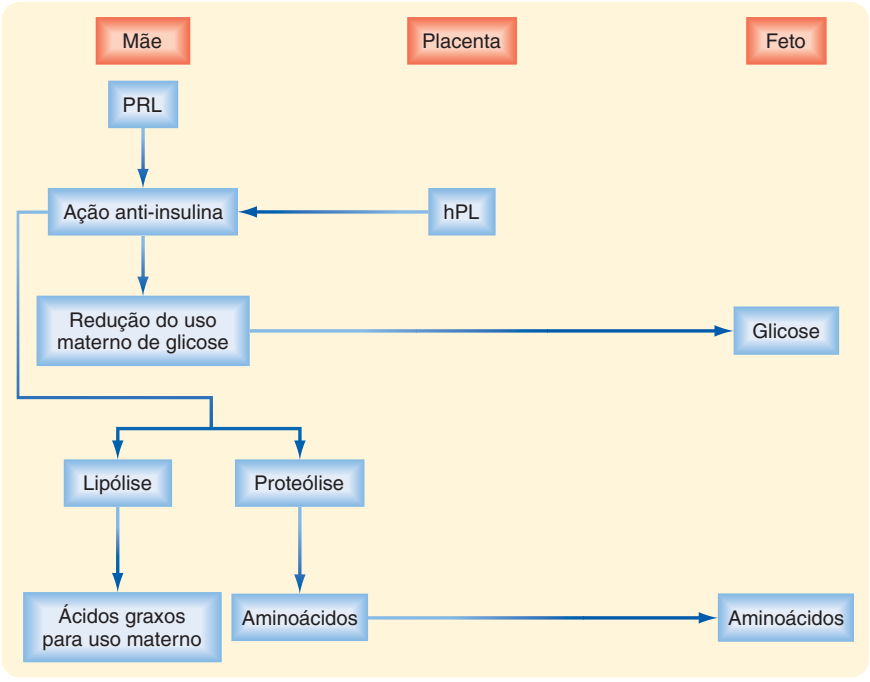
mento da glândula mamária na gestação resulta de ações do hPL, PRL, estrógenos e progestinas. O hPL inibe a absorção e utilização de glicose pelo organismo materno, desta forma aumentando os níveis séricos de glicose. A glicose é um dos principais substratos energéticos para o feto, e o hPL aumenta a disponibilidade de glicose para o feto.

Assim como ocorre com o hCG, muito menos hPL é encontrado na circulação fetal do que na circulação materna. Isto sugere que esses hormônios podem desempenhar um papel mais importante na mãe do que no feto. O hPL não é essencial para a gestação.

Tanto o hPL quanto a PRL atuam como hormônios de crescimento fetal e estimulam a produção dos hormônios promotores do crescimento fetal, fatores de crescimento semelhante à insulina I e II (IGF-I e IGF-II). Ironicamente, o GH fetal não parece regular o crescimento e infantes anencéfalos ou crianças deficientes de GH, tipicamente, apresentam peso normal ao nascer.

Diabetogenicidade da Gestação

A gestação representa um **estado de resistência à insulina** (Fig. 43-37). Durante a última metade da gestação, quando os níveis de hPL estão máximos, o metabolismo energético materno é modificado de um estado anabólico, no qual os nutrientes são armazenados, para um estado catabólico, algumas vezes descrito como **inanição acelerada,** no qual o metabolismo energético materno é modificado para utilização de gordura com poupança da glicose. Como o uso materno de glicose para a produção de energia diminui, a lipólise aumenta e os ácidos graxos se tornam uma fonte energética majoritária. A resposta periférica à insulina diminui e a secreção de insulina pelo pâncreas aumenta. Ocorre hiperplasia de células beta na gestação. Apesar de isto, normalmente, não levar a uma condição clínica, a gestação agrava um diabetes melito pré-existente e o dia-



● **Figura 43-37.** Visão geral do uso de energia pelos compartimentos fetal e materno. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

betes pode surgir, pela primeira vez, na gestação. Se o diabetes desaparece espontaneamente após o parto, a condição é denominada **diabetes gestacional.** Outros hormônios que contribuem para a diabetogenicidade da gestação são os estrógenos e as progestinas porque ambos reduzem a sensibilidade à insulina.

Parto

A gestação humana dura em média 40 semanas, a partir do início do último período menstrual (idade gestacional). Isto corresponde a uma idade fetal média de 38 semanas. O **parto** é o processo no qual contrações uterinas levam ao nascimento do feto. O **trabalho de parto** consiste em três etapas: contrações uterinas fortes que forçam o feto contra a cérvice, com dilatação e adelgaçamento da cérvice (várias horas); saída do feto (menos de 1 hora); e saída da placenta, juntamente com contrações do miométrio para interromper o sangramento (menos de 10 minutos).

O controle do parto em humanos é complexo e os reais mecanismos que responsáveis por este controle não são bem entendidos.

CRH Placentar e o Eixo Suprarrenal Fetal

A placenta produz **hormônio liberador de corticotrofina (CRH),** que é idêntico ao peptídeo de 41 aminoácidos produzido pelo hipotálamo. A produção placentar de CRH e os níveis séricos maternos de CRH aumentam rapidamente durante o final da gestação e trabalho de parto. Além disso, o CRH circulante está tanto na forma de CRH livre, bioativo, como complexado a uma proteína ligadora de CRH. Os níveis maternos de proteína ligadora de CRH caem durante o final da gestação e trabalho de parto, de forma que os níveis de CRH livre aumentam. O CRH placentar também se acumula na circulação fetal e estimula a secreção de ACHT fetal. O ACTH estimula tanto a produção de cortisol pela adrenal fetal como a produção feto-placentar de estrógeno. Em contraste ao efeito inibitório do cortisol na produção hipotalâmica de CRH, o cortisol estimula a produção placentar de cortisol. Isto estabelece um *feedback* positivo autoamplificador. O CRH por si só promove contrações do miométrio, sensibilizando o útero a prostaglandinas e ocitocina (ver adiante). Os estrógenos também estimulam a contratilidade do miométrio direta e indiretamente. Além disso, este modelo correlaciona o início do parto à maturação dos sistemas fetais, incluindo os pulmões e o trato gastrointestinal, induzida pelo cortisol.

Secreção de Estrógeno e Progesterona

Apesar de, em algumas espécies, ocorrer um aumento nos níveis séricos maternos de estrógeno e queda nos de progesterona no final da gestação, nenhuma mudança na relação destes dois hormônios é vista no soro humano. Entretanto, foi proposta uma diminuição "funcional" da progesterona envolvendo mudanças no receptor uterino para progesterona e no metabolismo da progesterona.

Ocitocina

A ocitocina é secretada da neuro-hipófise (Capítulo 40). A ocitocina, que estimula fortes contrações uterinas, desempenha um papel importante no parto. A ocitocina é liberada em resposta à extensão do colo do útero, em resposta a um reflexo neuroendócrino, e estimula as contrações uterinas e, desta forma, facilita a expulsão do feto. A ocitocina pode ser utilizada para induzir o parto, e a sensibilidade uterina à ocitocina aumenta antes do parto. Como os níveis séricos maternos de ocitocina não aumentam a não ser após o início do parto, acredita-se que a ocitocina não inicie o parto. Entretanto, a progesterona inibe a síntese de receptores de ocitocina e o estrógeno a estimula e, apesar de os níveis séricos maternos de progesterona não reduzirem imediatamente antes do parto, os níveis de estrógeno aumentam e a síntese de receptores de ocitocina aumenta.

Prostaglandinas

As prostaglandinas e outras citocinas aumentam a motilidade uterina e níveis destes componentes aumentam durante o parto, facilitando o parto. Seu papel exato no início do parto não é conhecido. Os níveis de prostaglandinas no fluido amniótico, membranas fetais e decídua uterina aumentam antes do início do trabalho de parto. As prostaglandinas $F_{2\alpha}$ e E_2 aumentam a motilidade uterina. Altas doses destes componentes foram utilizadas para induzir o parto. Devido aos estrógenos estimularem a síntese de prostaglandinas no útero, âmnio e córion, a elevação dos níveis de estrógeno no final da gestação pode aumentar a formação de prostaglandinas uterinas antes do parto.

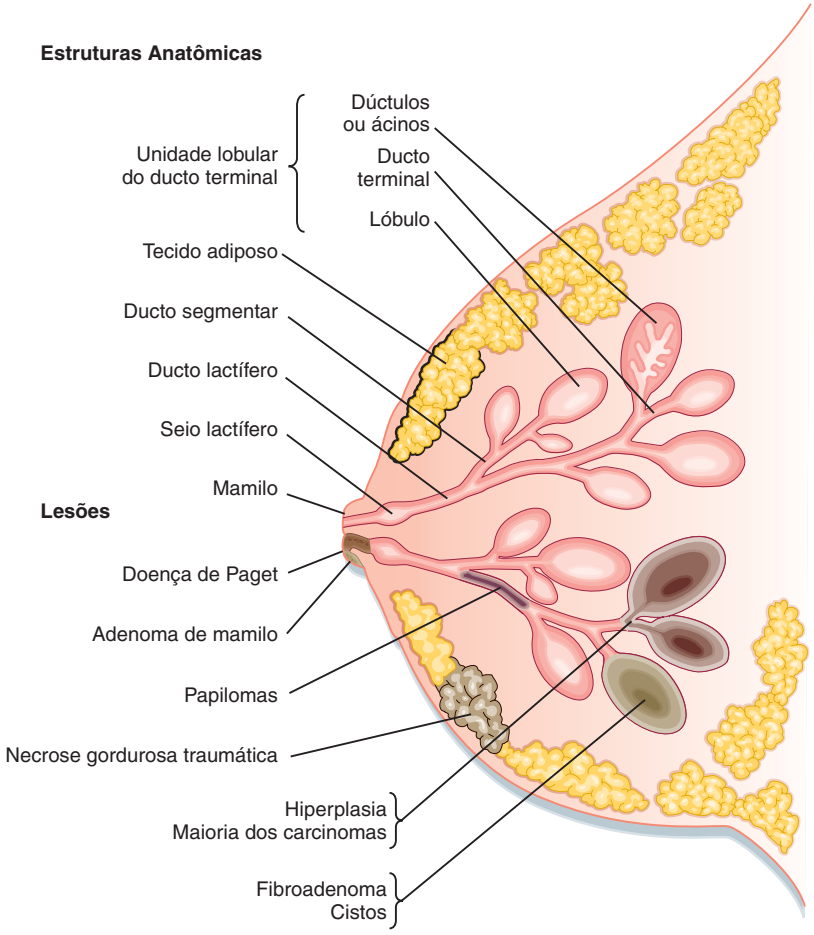
Tamanho Uterino

Acredita-se que o tamanho uterino seja um fator regulador do parto porque o estiramento da musculatura lisa, incluindo o útero, aumenta a contração muscular. Além disso, o estiramento uterino estimula a produção de prostaglandina. Partos múltiplos geralmente ocorrem prematuramente. A tendência para o parto prematuro pode ser um resultado de tamanho uterino aumentado, produção fetal aumentada de substâncias estimuladoras do parto, ou ambos.

MAMOGÊNESE E LACTAÇÃO

Estrutura da Glândula Mamária

A **glândula mamária** é composta de cerca de 20 lobos, cada qual com um **ducto lactífero** excretório que se abre no mamilo (Fig. 43-38). Os lobos, por sua vez, são compostos de vários lóbulos, que contêm estruturas secretórias denominadas **alvéolos** e as porções terminais dos ductos. O epitélio dos alvéolos e ductos é simples, exceto pela presença de uma camada de **células mioepiteliais** no lado basal do epitélio (mas apical à lâmina basal). As células mioepiteliais são células esteladas, semelhantes às do músculo liso, e a contração destas células em resposta a um estímulo (ver adiante) expele o leite do lúmen dos alvéolos e ductos. Os lobos e lóbulos são sustentados por uma matriz de tecido conjuntivo. O outro componente importante da mama é o tecido adiposo. Os ductos lactíferos se esvaziam no **mamilo** que é uma protrusão da mama, altamente inervada e sem pelos, destinada à sucção pelo infante. O mamilo é circundado por uma aréola pigmentada, sem pêlos, que é lubrificada por glândulas sebáceas. A protrusão do mamilo, denominada **ereção,** é mediada por estimulação simpática das fibras musculares lisas em resposta à sucção e a outros estímulos mecânicos, estimulação erótica e ao frio.



● **Figura 43-38.** Diagrama da estrutura da mama, juntamente com algumas condições patológicas da mama e onde elas ocorrem. (De Crum CP et al. In Kumar V et al [eds]: Robbins Basic Pathology, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2003.)

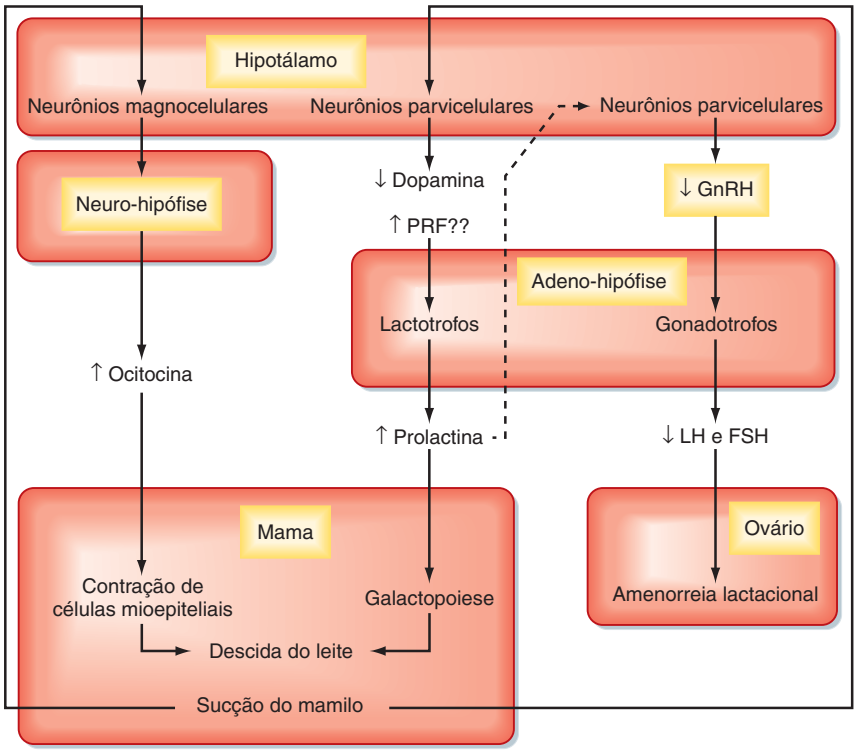
Regulação Hormonal do Desenvolvimento da Glândula Mamária

Na puberdade, o estrógeno aumenta o crescimento e ramificação ductal. Com o início das fases luteais do ovário, a progesterona e o estrógeno induzem o crescimento ductal e a formação de um alvéolo rudimentar. Durante os ciclos não gestacionais, as mamas se desenvolvem um pouco e então regridem. O estrógeno também aumenta a deposição de tecido adiposo, o qual tem grande contribuição para o tamanho e forma geral das mamas. O tecido adiposo expressa CYP19, de forma que o acúmulo deste tecido na mama aumenta a produção local de estrógenos de andrógenos circulantes.

O desenvolvimento da mama é facilitado pela gestação, durante a qual ocorrem crescimento e ramificação ductal extensa, e desenvolvimento lóbulo-alveolar. O crescimento parenquimatoso da mama durante o desenvolvimento ocorre à custa do estroma, o qual é degradado para dar espaço para o aumento das estruturas lóbulo-alveolares. Diversos hormônios placentares estimulam o desenvolvimento mamário, incluindo **estrógeno, progesterona, lactogênio placentar** e uma **variante do hormônio de crescimento (GH-V).** O estrógeno atua na mama tanto direta como indiretamente pelo aumento da PRL hipofisária materna. O estrógeno aumenta a secreção de PRL dos lactotrofos hipofisários. O estrógeno também estimula a hipertrofia e proliferação dos lactotrofos, que são responsáveis pelo aumento de duas vezes no volume hipofisário em mulheres gestantes. Apesar de as células epiteliais expressarem genes que codificam proteínas do leite e enzimas envolvidas na produção do leite, a progesterona inibe o início da produção e secreção do leite **(lactogênese)**.

Após o parto, a mama humana produz o **colostro,** o qual é enriquecido por proteínas antimicrobianas e antiinflamatórias. Na ausência da progesterona placentar, a produção normal de leite ocorre dentro de alguns dias. As estruturas lóbulo-alveolares produzem leite, o qual é subsequentemente modificado pelo epitélio ductal. A lactogênese e a manutenção da produção de leite **(galactopoiese)** requer a estimulação da PRL hipofisária, na presença de níveis normais de outros hormônios, incluindo insulina, cortisol e hormônio da tireoide. Apesar do estrógeno placentar estimular a secreção de PRL durante a gestação, o estímulo para a secreção de PRL durante o período de amamentação é a sucção pelo infante (Fig. 43-39). Os níveis de PRL estão diretamente correlacionados à frequência e duração da sucção no mamilo. A ligação entre a sucção no mamilo e a secreção de PRL envolve um reflexo neuroendócrino no qual a secreção de dopamina na eminência mediana é inibida (o fator inibitório da liberação de PRL; Capítulo 40). Também é possível que a sucção aumente a secreção de hormônios liberadores de PRL não identificados.

A PRL também inibe a liberação de GnRH e, consequentemente, a amamentação pode ser associada a **amenorreia lactacional** (Fig. 43-39). Este efeito da prolactina foi denominado "contraceptivo natural" e pode desempenhar o papel de espaçar as gestações. Entre-



● **Figura 43-39.** Reflexo neuroendócrino causado pela sucção no mamilo, levando à secreção de ocitocina e prolactina. Por sua vez, estes hormônios induzem a produção contínua do leite (galactopoiese) e a ejeção do leite. A prolactina também induz amenorreia lactacional. (Modificado de Porterfield SP, White BA: Endocrine Physiology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2007.)

tanto, apenas a amamentação regular por um período de 24 horas é suficiente para induzir um estado anovulatório induzido pela PRL na mãe. Assim, a amenorréia lactacional não é uma forma eficaz e confiável de controle de natalidade para a maioria das mulheres. A inibição do GnRH por altos níveis de PRL é importante clinicamente. O **prolactinoma** é a forma mais comum de tumor hipofisário secretor de hormônio, e a **hiperprolactinemia** é uma causa significativa de infertilidade em ambos os sexos. A hiperprolactinemia também pode estar associada a **galactorreıa,** ou o fluxo inapropriado de leite, em homens e mulheres.

A sucção no mamilo também estimula a liberação de **ocitocina** da parte nervosa (Capítulo 40) por um reflexo neuroendócrino (Fig. 43-39). A contração das células mioepiteliais induz a **descida do leite,** ou expulsão do leite dos lumens alveolar e ductal. Assim, o infante em amamentação não obtém o leite aplicando pressão negativa na mama pela sucção. Ao contrário, o leite é ativamente ejetado por um reflexo neuroendócrino. A liberação de ocitocina e a descida do leite podem ser induzidas por estímulos psicogênicos, tais como uma mãe ouvindo um bebê chorar na televisão ou pensando em seu bebê. Estes efeitos psicogênicos não afetam a liberação de PRL.

MENOPAUSA

Embora relacionada à depleção de folículos ovarianos, as causas e os processos da **menopausa** são pouco compreendidos. Mudanças no SNC relacionadas à idade, incluindo padrões críticos de secreção de GnRH, precedem a depleção folicular e podem desempenhar um papel importante na menopausa. Como os folículos não se desenvolvem em resposta à secreção de LH e FSH, os níveis de estrógeno e progesterona caem. A perda da inibição por retroalimentação negativa do estrógeno no GnRH e LH/FSH resulta em notáveis aumentos nos níveis séricos de LH e FSH. Os níveis de FSH se elevam mais que os de LH, o que pode resultar da perda da inibina ovariana.

A menopausa, tipicamente, ocorre entre os 45 e 55 anos de idade e se estende por um período de vários anos. Inicialmente, os ciclos se tornam irregulares e são anovulatórios periodicamente. Os ciclos tendem a ser mais curtos, principalmente na fase folicular. Por fim, a mulher para de ciclar definitivamente. Os níveis séricos de estradiol caem para cerca de um sexto dos níveis médios de mulheres jovens que ciclam, e os níveis de progesterona caem para cerca de um terço daqueles da fase folicular de uma mulher jovem. A produção destes hormônios não cessa completamente, mas a fonte primária destes hormônios em mulheres pós-menopausa se torna a adrenal, apesar de as células intersticiais do estroma ovariano continuarem a produzir alguns esteroides. A maioria dos estrógenos circulantes é agora produzida perifericamente, de andrógenos. Por ser a estrona o estrógeno principalmente produzido no tecido adiposo, ela se torna o estrógeno predominante em mulheres após a menopausa.

A maioria dos sintomas associados à menopausa resulta de **deficiência de estrógeno.** O epitélio vaginal atrofia e se torna seco, e a perda óssea é acelerada e pode levar à osteoporose. A incidência de doenças arteriais coronarianas aumenta marcadamente após a menopausa. **Ondas de calor** resultam de aumentos periódicos

NA CLÍNICA

Existem diversos métodos comportamentais de contracepção. A abstinência total é o melhor método para evitar a gestação. Outros métodos incluem o método rítmico, o qual se baseia na abstinência sexual durante os períodos férteis, próximos ao momento da ovulação. O período fértil se estende de 3 a 4 dias antes do momento da ovulação até 3 a 4 dias após a mesma. Um segundo método é a retirada antes da ejaculação, ou **coito interrompido**. Ambos os métodos apresentam altas proporções de falha (20% a 30%) em comparação aos **métodos de barreira** (2% a 12%), **dispositivos intrauterinos (DIUs)** (< 2%) e **contraceptivos orais** (< 1%). Barreiras como **preservativos** ou **diafragmas** são mais eficazes quando utilizados com **geleias espermicidas.** Entre todos os métodos, apenas o preservativo oferece proteção eficaz contra doenças sexualmente transmissíveis em indivíduos sexualmente ativos. Os DIUs são relativamente eficazes. Eles evitam a implantação por produzirem uma resposta inflamatória local no endométrio. Algumas formas de DIU contêm cobre, zinco, ou progestinas, que inibem o transporte ou a viabilidade do espermatozoide no trato reprodutor feminino.

Os **contraceptivos orais** se encontram no mercado dos Estados Unidos desde o início da década de 1960. As doses de esteroides usadas hoje são muitas vezes mais baixas do que as utilizadas há 35 anos. Se utilizados de forma correta, os contraceptivos orais apresentam uma baixa incidência de falhas. Muitas formas de contraceptivos orais são vendidas hoje. A tendência ao longo dos anos tem sido a de diminuir a dosagem de esteroides utilizada, porque os efeitos colaterais são dose dependente. Todos os contraceptivos orais esteroidais contêm uma combinação de um estrógeno e uma progestina, ou apenas uma progestina. Os contraceptivos orais atuam por diversos mecanismos. A maioria bloqueia o surto de LH que inicia a ovulação. Entretanto, algumas pílulas, como as minipílulas contendo apenas progestina, não evitam os surtos de LH. A fertilidade também é bloqueada pela modificação das características do muco cervical, do desenvolvimento endometrial e regulando a motilidade da tuba uterina. Como estes contraceptivos suprimem o FSH, eles prejudicam o desenvolvimento folicular inicial.

A **contracepção de emergência** envolve o tratamento hormonal destinado a inibir ou atrasar a ovulação, inibir a função do corpo lúteo, interromper a função da tuba uterina e útero, ou qualquer combinação destes mecanismos. Por exemplo, candidatas à contracepção de emergência incluem mulheres que foram estupradas ou nas quais um método de barreira falhou (p. ex., preservativo rompido). Existem mais de 20 tipos comercialmente disponíveis de "pílulas do dia seguinte". A medicação de escolha atualmente é o **levonorgestrel (Plano B),** uma pílula que contém apenas progestina sintética. A eficácia da pílula é inversamente proporcional ao tempo que decorre após a relação sexual até que seja ingerida. O mecanismo exato de ação não é conhecido. O tratamento não tem efeito se a implantação já tiver ocorrido.

A interrupção médica (hormonal) da gestação **(abortamento)** pode ser feita até 49 dias de gestação pela administração de **mifepristona (RU-486),** um **antagonista do receptor de progesterona** que induz o colapso do endométrio gravídico. A mifepristona é seguida, 48 horas depois, pela ingestão ou inserção vaginal de uma **prostaglandina E** sintética (p. ex., misoprostol), que induz contração do miométrio.

na temperatura central, que produzem vasodilatação periférica e sudorese. Acredita-se que as ondas de calor estejam ligadas a aumentos na liberação de LH e estão provavelmente associados não à secreção pulsátil do LH, mas sim aos mecanismos centrais que controlam a liberação de GnRH. As ondas de calor, tipicamente, diminuem de 1 a 5 anos depois do início dos sintomas de menopausa.

CONCEITOS-CHAVE

1. Os sistemas reprodutores são compostos por gônadas, trato reprodutor interno, com glândulas associadas e genitália externa. As glândulas mamárias são glândulas reprodutoras acessórias, na mulher.
2. As gônadas têm duas funções principais: produção de gametas e produção de hormônios. Os hormônios (principalmente esteroides sexuais) são absolutamente necessários para a função normal do sistema reprodutor, e sua produção é regulada por um eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal.
3. Os túbulos seminíferos, no testículo, contêm células de Sertoli e células espermáticas em desenvolvimento.
4. A espermatogênese se refere à progressão das células espermáticas de espermatogônia pelo processo de meiose e espermiogênese até formar espermatozoides maduros.
5. A testosterona e o FSH hipofisário são necessários para a produção normal de espermatozoides. Apenas as células de Sertoli expressam o receptor de andrógeno e o receptor de FSH, assim sendo, estes hormônios regulam a espermatogênese indiretamente por suas ações nas células de Sertoli. As células de Sertoli produzem o hormônio inibina, o qual retroalimenta negativamente a produção hipofisária de FSH.
6. As células de Sertoli têm muitas funções, incluindo a produção de proteína de ligação a andrógeno (ABP) e fluido, e a criação da barreira hemato-testicular.

7. As células de Leydig são células do estroma que se encontram fora dos túbulos seminíferos. Elas respondem ao LH produzindo testosterona.
8. A testosterona é um andrógeno ativo. Ela pode ser convertida, perifericamente, em DHT, que é mais ativo em certos tecidos (p. ex., próstata), ou em estradiol.
9. As células de Leydig são reguladas por um eixo hipotalâmico-hipofisário-testicular. O hipotálamo produz GnRH, o qual estimula os gonadotrofos da hipófise a secretar LH e FSH. Testosterona, DHT e estradiol retroalimentam negativamente a hipófise e o hipotálamo e inibem a secreção de LH mais do que a de FSH. A inibina das células de Sertoli inibe seletivamente o FSH.
10. A testosterona, o DHT e o estradiol têm numerosas ações no trato reprodutor masculino, na genitália externa, e nas características secundárias masculinas, assim como em outros sistemas orgânicos (p. ex., produção de células sanguíneas, produção de lipoproteínas, maturação óssea).
11. O trato masculino inclui estruturas tubárias (epidídimos, ductos deferentes e uretra masculina), glândulas sexuais acessórias (vesículas seminais, próstata) e o pênis. As vesículas seminais e a próstata produzem a maior parte do ejaculado, o qual nutre, tampona e protege o espermatozoide.
12. A ereção peniana ocorre em função de uma resposta neurovascular complexa, levando ao ingurgitamento com sangue do tecido erétil na base e haste do pênis.
13. O folículo é a unidade funcional do ovário. Os folículos contêm células epiteliais (granulosa e *cumulus*) e células, externas, do estroma (tecais). Todas estas células circundam um oócito primário que permanece estacionado na primeira prófase meiótica até logo antes da ovulação.
14. Os folículos se desenvolvem de um folículo pequeno (primordial) até um folículo antral grande durante um período de meses. A última parte do desenvolvimento folicular requer gonadotrofinas.
15. O ciclo menstrual se refere a um ciclo de aproximadamente 28 dias que é dirigido pelos seguintes eventos ovarianos: desenvolvimento de um folículo antral grande em um folículo pré-ovulatório (a fase folicular), ovulação e formação e morte de um corpo lúteo da menstruação (a fase lútea).
16. A fase folicular ovariana corresponde às fases menstrual e proliferativa do endométrio uterino. A fase lútea ovariana corresponde a fase secretória do endométrio uterino.
17. Um folículo dominante é selecionado em cada ciclo menstrual — normalmente o maior folículo com a maior quantidade de receptores para FSH.
18. Altos níveis de estradiol ocorrem ao redor do meio do ciclo e exercem *feedback* positivo na secreção de gonadotrofina. Isto induz o surto de LH (e um menor de FSH). O surto de gonadotrofinas do meio do ciclo induz: (a) maturação meiótica do oócito primário, de forma que ele progrida para oócito secundário (com um corpo polar) que fica estacionado na metáfase da segunda divisão meiótica, (b) ruptura da parede ovariana e folicular possibilitando a expulsão do complexo *cumulus*-oócito (denominado ovulação), e (c) diferenciação das células foliculares restantes em um corpo lúteo. O corpo lúteo produz altos níveis de progesterona, estradiol e inibina.
19. Se a gestação não ocorrer, o corpo lúteo irá morrer em 14 dias, os quais constituem a fase lútea do ciclo menstrual.
20. A tuba uterina captura o complexo *cumulus*-oócito ovulado e o transporta medialmente, na tuba uterina, em direção ao útero. O estrógeno promove o batimento ciliar e o transporte; a progesterona inibe o transporte.
21. A mucosa uterina, denominada de endométrio, é o local normal de implantação embrionária. A mucosa aumenta sua espessura em preparação para implantação e é descartada se não ocorrer gestação.
22. Durante a fase folicular mediana a final (dias 6 a 14 do ciclo menstrual), o ovário produz estradiol, o qual induz a proliferação de todas as células do endométrio (denominada fase proliferativa do útero).
23. Após a ovulação, o ovário entra na fase lútea (dias 16 a 28) e produz progesterona. A progesterona estimula a secreção de glândulas uterinas (denominada fase secretória do útero).
24. Na ausência de um embrião em implantação, o corpo lúteo morre, a produção de progesterona cessa, e o endométrio uterino é descartado (denominado fase menstrual do útero — que corresponde aos dias 1 a 5 da fase folicular do ovário).
25. O colo é a porção inferior do útero. O muco do colo é regulado hormonalmente de forma que, em resposta ao estrógeno, no meio do ciclo, o muco do colo promove a entrada do espermatozoide no útero da vagina. Durante a fase lútea, em resposta à progesterona, o muco do colo se torna espesso e atua como uma barreira para a entrada de espermatozoides e microrganismos no útero.
26. A fertilização é uma complexa série de eventos que ocorrem na tuba uterina e levam à penetração do espermatozoide no oócito.
27. A embriogênese inicial (até o dia 6 após a fertilização) ocorre na tuba uterina e dá origem a um blastocisto que eclode da zona pelúcida.
28. A placenta se desenvolve do trofoblasto externo, extraembrionário. A função endócrina da placenta inclui a produção de hCG, progesterona, estrógenos e lactogênio placentar. A produção de estrógeno requer células placentares (sinciciotrofoblastos), assim como a adrenal e o fígado fetais — coletivamente denominados unidade fetoplacentar.
29. A gestação e seus hormônios induzem grande parte das mudanças na fisiologia materna, incluindo um aumento da resistência à insulina, um aumento no uso de ácidos graxos livres pela mãe, e o desenvolvimento de glândulas mamárias. O desenvolvimento da glândula mamária (mas não a lactação) é promo-

vido pelo estrógeno, progesterona, e lactogênio placentar, mas também pela prolactina hipofisária materna, cuja secreção é estimulada por estrógenos placentares.

30. A ocitocina é um hormônio hipofisário que promove a contração de certos músculos lisos, incluindo as contrações do miométrio durante o trabalho de parto e as contrações mioepiteliais nas mamas que levam à ejeção do leite em resposta à sucção.

31. A menopausa resulta da exaustão das reservas ovarianas e é caracterizada por baixa concentração de hormônio ovariano e níveis elevados de gonadotrofinas.

A

Abertura de Luschika, 61
Abertura de Magendie, 61
Abetalipoproteinemia, 677
Aborto, 802
Absorção de iodo radioativo, 736
Absorção, definição de, 31
Ação da fibra de Purkinje, 300, 300f
Ação pleiotrópica, 658
Acreção, 707
Acetil-CoA carboxilase, 688
Acetilcolina
  como ligante, 38t
  e atividade cardíaca, 304
  e atividade muscular lisa, 276t
  e catecolaminas, 746
  e estimulação da célula principal, 511t
  e glândulas salivares, 503, 504
  e inervação pulmonar, 423
  e resistência das vias aéreas, 439
  e secreção gástrica, 514, 515f
  e secreção pancreática, 525-526
  e vasodilatação, 346
  na junção neuromuscular, 237
  visão global da, 93-94
Acetilcolinesterase, 93-94
Acetoacetato, na síntese de adenosina trifosfato, 673, 673f
Ach. *Ver* Acetilcolina
Ácido
  deficiência de, 639
  excreção pelos rins, 640-648, 641f, 642f, 643f, 644t, 645f, 646f
  não-volátil, 640
  titulável, 640-641, 645, 645f
  volátil, 640
Ácido araquidônico, 45-46, 45f, 346
Ácido carbônico, e transporte de dióxido de carbono, 467-468, 467f
Ácido *cis*-eicosatetraenoioico, 46
Ácido epoxieicosatrienoioico, 281
Acido glutâmico, e falcemia, 464
Ácido hidroclórico, como secretado pelo trato GI, 502
Ácido hidroxieicosatetraenoico, 46
Ácido não-volátil, 640
Ácido *p*-aminoipárico, 588
Ácido retinoico, 38t
Ácido úrico, rins e, 561
Ácido vanililmandélico, 749
Ácido volátil, dióxido de carbono como, 640
Acidófilos, hipófise, 713f, 714, 716t
Ácidos graxos
  cardíaco, absorção dos, 328
  e músculo esquelético, 247
  síntese de adenosina trifosfato dos, 672, 672f, 675f
Ácidos graxos de cadeia curta, absorção colônica dos, 541, 541f
Ácidos tituláveis, 640-641, 645f
Acidose
  e hemorragia, 412
  e perfomance miocárdica
  metabólica
    definição de, 640
    e balanço de fosfato, 636
    e excreção de cálcio, 634
    e excreção de potássio, 629, 629f
    e exercício, 476-477, 477f
    e hiato aniônico na urina, 647
    e reabsorção de cálcio, 632
    revisão de, 650
  regulação, 384
  respiratória, 448, 651
  túbulo renal, 648
Acidose metabólica
  e balanço do fosfato, 637
  e excreção de cálcio, 634
  e excreção de potássio, 629, 629f
  e exercício, 476-477, 477f
  e hiato de aniônico na urina, 646
  e reabsorção de cálcio, 632, 634t
  no diabete, 649
  visão global, 649
Acidose metabólica aguda, 629
Acidose metabólica crônica, 629
Acidose tubular renal, 648
  proximal, 583t
Aciltransferase lectina-colesterol, 678
Ácino hepático, 365, 365f
Acomodação, e despolarização do nervo, 71
Acoplamento eletromecânico, 261
Acoplamento eletroquímico, 261
Acoplamento excitação-contração
  no músculo cardíaco, 260-261, 260f
  no músculo esquelético, 237-240, 239f, 240f
Acromatopsia, 137
ACTH. *Ver* Hormônio adrenocorticotrópico
Actina filamentosa, 235, 237f
Actina, 234, 235, 237f
Actina globular, 234, 237f
Actinina–α 4, 234, 567, 569f
Adaptação à luz, 129
Adaptação ao escuro, 129
Adaptação de comprimento, 284
Adaptação e estimulação de receptor, 40-41, 78, 79f
Adaptação visual, 129
Adenilato ciclase, 263
Adenilil ciclase, 41
Adeno-hipófise, 711, 714-729, 717f
Adenoioide, 418f
Adenosina
  e atividade do músculo liso, 276t
  e feedback tubuloglomerular, 576
  e filtração glomerular, 575, 578
  e fluxo sanguíneo cerebral, 363
  e fluxo sanguíneo renal, 575
  e neurotransmissor, 97
  e vasodilatação, 385
Adenosina trifosfato
  como ligante, 37f
  como neurotransmissor, 97
  de ácidos graxos, 672, 672f

de aminoácidos, 672, 672f
de carboidratos, 670-672, 672f
dos corpos cetônicos, 672-673
durante a contração muscular, 246
e contração muscular lisa, 276-277, 277f
e feedback tubuloglomerular, 576
e filtração glomerular, 575, 578
síntese de, 669, 670-673, 672f
uso cardíaco da, 328
ADH. *Ver* hormônio antidiurético
Adipociticina, 696
Adipócito, 695
Adiponectina, 659t, 689
Adiposidade androioide, 696
Adiposidade ginecoioide, 696
Adrenarca, 758
Adrenomedulina, 594
Afagia, 227
Afasia, 208, 209
Afasia expressiva, 208
Afasia receptiva, 208
Aferentes nociceptivos, 117
Aferentes primários, 114-117, 114f, 116f, 116t
Aferentes vagais, 496
Agentes humorais, como secretados pelo trato GI, 502
AGEs. *Ver* Produtos finais da glicação avançada
Agonistas. *Ver também* Hormônio(s)
hormônio como, 666
Agonistas β-adrenérgicos, 263, 264f
AGP. *Ver* Proteína ligante de androgênio
AGRP. *Ver* Peptídeo relacionado ao agouti
Água
absorção colônica de, 541
absorção de, na digestão, 533, 534f
como secretada pelo trato GI, 502
conservação tubular de, 610
corporal total, 22, 22f
e balanço do estado estável, 21-22
excreção de, e controle do volume, 619
hemorragia e conservação renal de, 411-412
livre de soluto, 609
movimento transepitelial de, 32
secreção de, na digestão, 533, 534f
AKAP. *Ver* Proteína adaptadora cinase A
Alar nasal, 425
Alanina aminotransferase, 557
Albumina, 350, 547, 736
Albuminúria, 698
Alça de Henle, 562, 564, 564f, 565, 585f, 588-590, 606
Alça de Meyer, 203
Álcali, deficiência de, 639
Alcalose
metabólica
definição de, 640
e perda do conteúdo gástrico, 649
e secreção de hidrogênio, 644
respiratória, 448, 651
visão global de, 650-651
Aldosterona
aumento, 615
decréscimo, 615
e controle de volume, 614-616, 615f
e excreção de potássio, 7f, 626-627
e função cardiovascular, 760
e glândula suprarrenal, 659t
e hipertensão, 759
e reabsorção de água/cloreto de sódio, 592-593, 592t
e regulação de potássio, 622, 623t
e secreção de hidrogênio, 644
mecanismo de ação, 760
metabolismo da, 760
na classificação de esteroioides, 663t
produção da, 614
reabsorção, 592, 592t
renina e, 568
transporte da, 760
Aldosterona sintase, 760
Aldosteronismo remediado por glicocorticoioide, 759
ALS. *Ver* Subunidade ácida lábil
ALT. *Ver* Alanina aminotransferase
Alterações lúteo-placenta, 796
Alvéolo (*alveoli*)
e tensão superfícial, 427
na anatomia das vias aéreas inferiores, 420, 421f
volume sanguíneo no, 451
Ambliopia, 215
Amenorreia lactacional, 800, 801f
AMH. *Ver* Hormônio antimüleriano
Amígdala
e olfato, 154
e respiração, 424
Amilopectina, 527, 527f
Amilose, 527, 527f
Aminas biogênicas, 95-96, 102
Aminoácidos
absorção de, 530, 531f
como neurotransmissor, 94
essenciais, 529-530, 529f
na síntese da glicose, 680, 680f
não-essenciais, 547
síntese da adenosina trifosfato dos, 672, 672f
Amônia
homeostasia, 557, 557f
produzida pelo fígado, 556-557, 557f
Amoniagênese, 645-646, 646f
Amônio
e acidose no túbulo renal, 647
excreção de, 645-646, 646f
glutamina e produção de, 645
na formação de bicarbonato, 645
na urina, 582t
no balanço ácido-básico, 641
no fígado, 556
reabsorção de, 647
unidades de medida para, 18t
Ampola, 146-147, 147f, 784, 785f
Analgesia, endógena, 119-120, 120f
Anões de Laron, 723, 727
Anástole, 26
Anastomoses arteriovenosas, 358-359, 359f
Âncora lipídica, 7
Androgênio intratesticular, 769, 769f
Androgênios, 38t, 663, 663t, 759, 758f, 769-772, 769f, 771f
Andropausa, 775
Androstenediona, 778
Anemia, na diálise, 562
Anfotericina B, 648
Angioplastia, 358
Angioplastia com balão, 358
Angiotensina I
e controle de volume, 613-616, 615f
e filtração glomerular, 579, 579f
nos pulmões, 483
Angiotensina II
e absorção de sódio, 619
e atividade muscular lisa, 276t
e controle do volume, 613-616, 615f
e filtração glomerular, 576-577, 577t, 579f
e fluxo sanguíneo renal, 576-577, 579f
e hemorragia, 579f
e ingestão de água, 228
e pulmões, 659t
e reabsorção de água/cloreto de sódio, 592, 592t
e renina, 568

e secreção de hidrogênio, 644
e secreção do hormônio antidiurético, 598
Angiotensinogênio, 614
Anidrases carbônicas, 468, 641
Animais homeotérmicos, 226
Animais macrosmáticos, 152
Animais microsmáticos, 152
Amlodipina, 297
Anormalidades dos gases, sangue, 456
Anormalidades no gás arterial, 456
Anosmia, 154
Anosognosia, 213
ANP. *Ver* Peptídeo natriurético atrial (PNA)
Antagonista de canal de cálcio, 296, 358
Antagonistas do receptor de angiotensina II, 579
Anticolinesterases, 94
Antidiurese, 597, 606
Antígenos próstata-específicos, e sêmen, 777
Antileucoprotease, 482
Antiportadores, 9, 11t
Antro, do estômago, 509, 510f
Ânulo, em volta do campo receptivo, 132f, 131
Ânulos fibrosos, 323f
Ânus
no intestino grosso, 537, 538f
no trato GI, 491, 492f
Aorta, 323f, 354f
Especificações da, 290f, 291t
Aparato de Golgi, 3, 4f
Aparato vestibular, 146-147, 147f, 148f
Aparelho justaglomerular, 566f, 568, 575, 576f, 612
Apêndice atrial, 354f
Apêndice auricular, 323f
Apetite, 699, 697f, 697t
Apneia
e pressão sanguínea, 404
e reflexo do mergulho, 475
sono, 477, 478
Apo A-1, 673, 679
Apo B-100, 677
Apo B-48, 673, 675f, 683
Apo C-II, 677
Apo E, 677
Aprendizado, 209-213
AP-s. *ver* Proteína 1 ativadora da transcrição
AQP1. *ver* Aquaporinas
AQP2. *ver* Aquaporinas
Aquagliceroporinas, 8
aquaporinas, 7-8, 7t, 11t, 587, 600-601, 603, 604, 607
Aqueduto cerebral, 58, 59f
Arborização terminal, 54
Arco aórtico
barorreceptores no, 388, 389f
quimiorreceptores no, 471
Arco reflexo, 158, 245
Área de Broca, 201, 208
Área de Wernicke, 203, 208
Área motora cingulada, 174, 177
Área motora suplementar, 175
Área pré-motora, 174, 175
Área somatossensorial cortical, 113
Área subcalosa, 202f
Áreas de Brodmann, 136,137f, 205, 205f
Áreas motoras corticais, 174f, 174, 177
Áreas somatossensoriais talâmicas, 112-113
Arginina, e ácido hidroclórico, 640
Arienoioide, no sistema respiratório, 417-418, 418f, 425
Aromatase, 769, 769f, 780
β-arrestinas, 42
Arritmias cardíacas
e potássio, 621
e receptores de rianodina, 264
sino respiratório, 374, 374f, 375f
tipos de, 313-317, 314f, 314f, 316f, 317f, 318f
Arritmias sinusais, respiratório, 374, 374f, 375f
Artéria (s)
arqueada, 562, 563f
brônquica, 422, 422f
cavernosa, 775f
cerebral, 279
circunflexa, 775f
coronária, 354f
dilatação da, 386
dorsal, do pênis, 775f
elasticidade da, 337-340, 338f, 339f, 340f
especificação da, 290f, 291t
espiral, 787, 786f
helicina, 775f
hepática, 364-366, 365f, 549
interlobar, 562, 563f
interlobular, 562, 563f, 566f
pulmonar, 323f, 421-422, 422f, 450-451
renal, 562, 563f, 576
resistência na, 289, 291f
uterina, 786f, 787
Arteríola (s)
aferente, 562, 563f, 566f, 575, 578f
capilares e, 289-290
constrição de, e hemorragia, 410
diâmetro da, 345
dilatação da, 386
e impulso nervoso autônomo, 222t
e regulação do fluxo sanguíneo, 384
eferente, 562, 563f, 566f, 578f
especificações da, 290f, 291t
musculatura da, 289, 290f
Árvore dendríticas das células de Purkinje, 184, 184f, 185
Árvore traqueobrônquica, 417, 418f
Ascite, 365, 549, 550, 611
Asma, 420
Aspartato aminotransferase, 557
Aspirina, 577
AST. *Ver* Aspartato aminotransferase
Astigmatismo, 125
Astrócitos, 55-56, 56f
Ataque epilético, 203
Ataxia, 180
Atelectasia, 457
Aterosclerose
e endotélio capilar, 347
e estenose da artéria renal, 577
e lipoproteínas de baixa densidade, 678
e músculos lisos, 283
e transporte na membrana, 10
Ativação do ovo, 793
Atividade celular do córtex motor, 177-178, 178f, 179f
Atividade desencadeada (ou provocada), 310-311, 310f
Atividade vagal, e ritmo cardíaco, 304, 308, 308f
Atordoamento cardíaco, 358
ATP. *Ver* Trifosfato de adenosina
ATP-citrato liase, 688
ATPases, Transportadores de íons, 9
Átrio cardíaco
e impulsos nervosos autonômicos, 222t
barorreceptores no, 389
direito, 323f
esquerdo, 323f, 354f
Atrofia de músculos, 249
Atrofia óptica, 128
Atrogina, 260

Atropina, 221, 371, 372f
Audiograma, 145
Aumento do volume regulatório, 28
Aura epiléptica, 203
Austras, 538, 538f
Autismo, 213
Automaticidade, do coração, 303-306
Autorreceptores, 221
Autorregulação, 574, 575
Autorregulação do fluxo sanguíneo, 384, 384f
AVP. *Ver* Hormônio antidiurético
Axônio, 54
Axônio, cone, 54

B

Baço
  e doença da célula em foice, 464
  e impulsos nervosos autonômicos, 222t
Bactéria comensal, 537, 542-543, 543t
Balanço ácido-básico. *Ver também* pH
  amônio no, 641
  e respiração, 468
  e secreção de hidrogênio, 642-645
  hormônio da paratireoide e, 644
  potássio e, 623, 623t, 628
  rins e, 561, 564
  sistema tampão bicarbonato e, 639
  visão global do, 639-640
Balanço do iodeto, 731-732, 734f
Balanço glomerulotubular, 595, 617
Balanço G-T. *Ver* Balanço glomerolotubular
Balanço hídrico, 597
Balanço negativo de água, 597
Balanço no estado estável. *Ver também* Homeostasia
Balanço positivo de água, 597
Balismo, 190
Balsas lipídicas, 7
BALT. *Ver* Tecido linfoioide associado ao brônquio
Banda A, 233
Banda H, 234
Banda I, 232
Banda Z, 258f, 259
Barorreceptores, 612
  arterial, 388-389, 389f
  cardiopulmonar, 389-390
  e hemorragia, 410, 410f
  nos músculos esqueléticos, 361, 361f
Barreira de filtração, 566, 566f, 567f, 572
Barreira hematoencefálica
  e dióxido de carbono, 474, 474f
  e edema, 24
  e tumores cerebrais, 57
  hidrogênio e, 363
  mecanismo de, 57
Barreira mucosa gástrica, 515, 516f, 516
Barreira hematotesticular, 766, 768f
Bases iônicas da automaticidade, 304-305, 305f
Bases iônicas do potencial de ação, 67-68, 69f
Basófilos, hipófise, 713f, 714, 717f
Bastão, 126, 126f, 130
Bastonetes de Conti, 140f, 141
BAT. *Ver* Tecido gorduroso marrom
Bexiga, urinária
  hipertrofia da, 283
  na anatomia renal, 562
Bicarbonato
  como secreção GI, 502
  e ácidos não-voláteis, 640
  e acidose tubular renal, 648
  e alcalose metabólica, 650-651
  e reabsorção do íon sódio, 581
  e rins, 561, 564
  e secreção de hidrogênio, 642-645
  e transporte de dióxido de carbono, 467, 467f
  formação de novo, 645-647, 645f, 646f
  na acidose respiratória, 651
  na alcalose respiratória, 651
  na doença de Addison, 637
  na perda fecal, 640
  na secreção ductular, 523, 524f
  no estômago, 515, 516f
  no líquido cerebrospinal, 474t
  no líquido extracelular, 640
  no sangue arterial, 474t
  reabsorção de, 640, 641-642, 642f, 642-645, 643f
  secreção de, 642, 643f
  secreção gástrica de, 511-512
  sistema tampão, de 639
  unidades de medida do, 18t
Bicarbonato de sódio
  e reabsorção de bicarbonato, 641
  e secreção de íon hidrogênio, 581
Bile, 526, 527f
  ácidos primários, 552f, 551
  ácidos secundários, 551
  circulação de, 551- 552, 553f
  colesterol na, 552, 554f
  e cálculo biliar, 554
  e vesícula biliar, 553-555, 555f, 556f
  formação da, 550-556
  modificações nos dúctulos, 553, 555f
  síntese de ácido, 551, 552f
  solutos na, 550
Bilirrubina, 542, 555-556
Biliverdina, 555
Blastocisto, 794, 795f
Bloqueio atrioventricular, 403
Bloqueio atrioventricular completo, 403
Bloqueio do capilar alveolar, 458
Bloqueio do coração, 325
Bloqueio na condução atrioventricular, 313, 314, 314f
BMI. *Ver* Índice de massa corporal
BNP. *Ver* Peptídeo natriurético cerebral (PNC)
Boca
  Na digestão, 501
  No trato GI, 491, 492f
Bócio, 721
Bomba antral, 521
Bomba cardíaca, 317-328
Bomba de Ca^{++} do retículo sarcoplasmático, 261
Bomba de exportação de sais biliares, 550
Bomba de oxigenação, 393
Borda em escova, 564
Bradicardia
  e fluxo sanguíneo, 355
  e respiração artificial, 376
  na síndrome da doença do seio, 404
Bradicinina
  como vasodilatador, 388
  e filtração glomerular, 577t, 578
  e fluxo sanguíneo cutâneo
  e fluxo sanguíneo renal, 577t, 578
  e pulmões, 483
Branquiomotor, 220
Brilho, da luz, 123
Brônquio, características anatômicas do, 420t
Bronquiolite, 420
Bronquíolos
  características anatômicas do, 420t
  na anatomia das vias aéreas inferiores, 418
Bronquite crônica, 420, 445
Bulbo olfatório, 152, 153f, 417
Bulbo raquidiano, 58, 59f
Butirato, 541

C

Ca. *Ver* Cálcio

C_a. *Ver* Complacência arterial

Ca^{++}ATPase do retículo sarcoplasmático, 239f, 239-240, 738

$CaCl_2$. *ver* Cloreto de cálcio

Cadeia de transporte de elétrons, 671-672, 672f

Calbindina-$D9_k$, 707

Calcifediol, 704

Calcineurina, 266, 267f

Cálcio
- absorção de, 706-707
- armazenamento, 630
- aumento, 630, 701
- comoligante, 38t
- diminuição, 630, 701
- disparador, 319
- e ação de músculo cardíaco, 260-261, 260f, 262f, 263f, 264f, 318-320
- e ação do músculo liso, 274, 274f
- e automaticidade cardíaca, 304-306, 305f, 307f
- e circulação cardíaca, 356-357, 357f
- e doença do rim policístico, 565
- e glicocorticoioides, 710
- e hiperparatiroidismo, 635
- e neurotransmissores, 84-85, 85f
- e pós-despolarização retardada, 310-311, 310f
- e regulação da performance miocárdica induzida pela frequência de, 379-380, 379f, 380f
- e rins, 561, 564
- e secreção de renina, 614
- e transporte axônico, 55, 55f
- e vitamina D, 703-704, 704f, 705f, 706f
- excreção urinária de, 633-634
- funções do, 630, 701
- homeostasia, 630-634, 631f, 632f, 633f
- hormônio da paratireoioide e excreção de, 632-633
- hormônio da paratireoioide e regulação, 701-703, 702f, 703f
- intestino delgado, regulação do, 705-707, 706t
- na urina, 582t
- no músculo esquelético, 237-241, 239f, 241f
- no músculo liso, 280-282, 279f, 281f
- processamento do, pelo osso, 707
- reabsorção de, 632-633, 633f
- regulação do, 701-707, 702f, 703f, 704f, 705f, 706f, 707f
- regulação óssea do, 705-707, 706t
- transporte no néfron, 632-633, 632f, 633f
- unidades de medida para, 18t

Cálcio ATPase da membrana plasmática, 706-707

Calcitonina, 631, 633, 659t, 707

Calcitrol, 631
- e absorção de cálcio, 701
- e regulação de cálcio, 70-1703, 702f, 703f, 704-705, 704f, 705f, 706f
- na doença renal, 561
- secreção renal de, 561

Caldesmona, 272

Cálice, renal, 562, 563f

Calicreína, 578

Calmodulina, 46

Calpaína 3, 236

Calponina, 272

Calsequestrina, 238, 240f

CaM. *Ver* Calmodulina

Camada celular do gânglio, 125f

Camada celular mioepitelial, 799

Camada de células de Purkinje, 184, 186-187, 187f

Camada de células granulares, 184

Camada de fibras nervosas, da retina, 125f

Camada de fibras ópticas, 125f, 126

Camada fotorreceptora, 125, 125f

Camada muscular circular, 493

Camada muscular longitudinal, 493

Camada nuclear externa, da retina, 125f, 126

Camada nuclear interna, da retina, 125f, 126

Camada plexiforme interna, da retina, 125f

Câmaras cardíacas, 321

Campo receptivo excitatório, 78

Campo receptivo, 78, 107, 109f, 144, 145f

Campos receptivos biaurais, 144

Canais de adenosina, e circulação cardíaca, 356-357, 357f

Canais de água aquaporina, 553

Canais de água. *Ver* Aquaporinas

Canais de cálcio rianodina, 737

Canais de Lambert, 427

Canais de sódio ativados por voltagem, nas células cardíacas, 295

Canais do íon cloreto, e saliva, 503

Canais epiteliais de cálcio, 707

Canais iônicos
- definição de, 79
- e potencial de ação, 68-71, 70f, 72f
- e transporte de membrana, 8, 8f, 11t
- estrutura molecular dos, 70-71
- lei de Ohm, 26
- ligantes e, 38t

Canais semicirculares, 140f, 146-147, 147f, 148, 150f

Canal de Ca controlado por inositol 1,4,5-trifosfato, 272

Canal de Ca^{++} tipo L ativado por voltagem, 261, 262

Canal de K^+ sensível do ATP, 683, 683f

Canal de Schlemm, 123

Canal endocervical, 788

Canal iônico potássio
- e tetraetilamonio, 71
- fluxo de corrente pelo, 8f
- no potencial de ação, 68-71, 70f, 72f

Canal iônico sódio
- e saxitoxina, 71
- e tetrodotoxina, 71
- inativação do, 79
- no potencial de ação, 69-71, 70f, 72f
- proteína, 69, 70f

Canal receptor transitória, 281, 385

Canal ROMK, 628, 630

Canalículo secretório, 511

Canalículos, 549f, 549

Câncer do cólon, 540

Capacidade forçada vital, 440, 440f

Capacidade funcional residual, 432, 433, 436, 441, 441f, 448f, 449

Capacidade pulmonar total, 436, 441, 441f, 448f
- definição de, 432
- medida da, 433

Capacidade vital, 432

Capacitância da membrana, 66, 68f

Capacitância, nas veias, 343

Capilar(es)
- linfático, 352
- sangue
  - amortecimento pulsátil no, 289
  - arteríolas e, 289-290
  - diâmetro do, 345
  - fluxo sanguíneo no, 345
  - fragilidade do, 762
  - glomerular, 562, 563f, 565, 566f, 567f, 574, 573f
  - no músculo cardíaco, 318-319
  - peritubular, 562, 563f, 565
  - pressão hidrostática no, 350, 350f

propriedades funcionais do, 345, 344f, 345f
pulmonar, 422, 422f
rede alveolar do, 453
resistância no, 332f, 333
troca através do, 347-348, 348f
velocidade do fluxo no, 290, 291f
Capilares linfáticos, 352
Capsaicina, 115
Cápsula de Bowman, 562, 566f, 567f
Cápsula renal, 563f
Captação de iodeto, 733
Captopril, 593
Carboidratos
captação do, 528
digestão de, 527, 527f
e músculo esquelético, 247
metabolismo do, no diabetes mellitus, 640
na síntese da adenosina trifosfato,670-672, 672f
Carboxiemoglobina, 465, 465f
Carboxipeptidase A, 530, 530f
Carboxipeptidase B, 530, 530f
Cárdia, do estômago, 509, 510f, 517
Hipertrofia cardiomiopática familiar, 259
Carnitina palmitoiltransferase, 672, 672f
Carotenoioides, 128
Carreador molecular, 41
Carreadores de soluto, 8-9, 11t
CART. *Ver* Cópia regulada por cocaína-anfetamina
Cartilagem cricoioide, 419f
Cartilagem da tireoide, 419f
Caspase 3, 249
CaSR. *Ver* Receptor sensível ao cálcio
Catapora, 110
Catecolaminas, 577, 594, 746
ação das, 748f
ações fisiológicas das, 746, 748t, 748, 749f
como classe hormonal, 662
como moléculas de sinalização, 35
e hormônio da tireoioide, 738
mecanismo de ação, 746, 749f
metabolismo das, 746, 749f
na função cardíaca, 297, 319
regulação da performance miocárdica e, 382
Catecol-O-metiltransferase, 749
Causalgia, 119
Caveolas, 271f, 271
Cavidade gástrica, 509, 510f
Cavidade nasal, 417
CBG. *Ver* Globulina ligante de corticosteroioide
CCK. *Ver* Colecistocinina
CD2-AP, 567, 569f, 570f
Ceco, 537, 538f
Cegueira de cores, 129
Cegueira noturna, 128
Célula ciliadas internas, 140f, 141, 142f
Célula granular, 154, 153f, 203
Célula granular produtora de renina, 566f, 568
Célula mesangial extraglomerular, 566f, 568
Célula mesângica, 567f, 567
Célula miocárdica, 317-318, 318f
Célula mitral, 154, 153f
Célula vermelha sanguínea, 575f, 576f
Células acinares, 502, 504, 505f, 522-523, 523t
Células amácrinas, 130
Células assassinas naturais, nos pulmões, 485-486
Células C, 631, 731
Células ciliadas externas, 140f, 141, 142f
Células ciliadas
na cóclea, 77, 140f, 141, 142f
no vestíbulo, 147, 150f
Células ciliadas, 785
Células cromafins, 745
Células da granulosa, 777, 781
Células de alto limiar, 117, 118f
Células de Betz, 205
Células de Clara, 426, 482
Células de Golgi, 185
Células de gordura, 678
Células de Kulchitsky, 421
Células de Kupffer, 548
Células de Leydig, 765, 767f, 769, 770f, 772, 772f
Células de Lugaro, 186
Células de Müller, 126
Células de Renshaw, 163, 168f
Células de Schwann, 56, 57f, 74, 75f
Células de Sertoli, 767-769, 767f, 768f, 772, 772f
Células dendríticas, no pulmão, 486-487
Células do *cumulus*, 779, 781, 781f
Células do gânglio retiniano, 123, 132, 133t
Células do glomus, 474
Células do Trato espinotalâmico, 118-119
Células ductulares
no transporte de íons, 504, 505f
pancreáticas, 523-524, 524f
Células em cálice, 481-482
Células em cesta, 184, 184f
Células em escova unipolares, 184
Células enterocromafins, 494, 537
Células enteroendócrinas, 492, 493-494, 494f
Células ependimárias, 56
Células epiteliais da superfície ovariana, 776
Células epiteliais, 29-31,30f
Células estreladas, 184, 185, 549f, 549
Células eucarióticas, 3-5, 4f
Células granulares, produtoras de angiotensina II, 566f, 568
Células granulosas murais, 771
Células I, 524
Células intercaladas, 564, 590, 591f
Células intersticiais de Cajal, 516, 517f
Células intersticiais de Leydig, 765, 767f, 769, 772, 772f
Células M, 132
Células marcapasso, 303-304
Células mucosas, 426, 482, 482t
Células neocorticais, 203, 204f
Células NK. *Ver* Células assassinas naturais
Células nociceptivas específicas, 117, 118f
Células P, 132
Células parafoliculares, 631
Células parietais, 511, 512f, 514f
Células pépticas, 509
Células periglomerulares, 154
Células piramidais gigantes de Betz, 169
Células piramidais, 203
Células plasmáticas, 484-485, 486f
Células pré-deciduais, 787
Células principais, 509, 511
Células S, 523
Células satélites, 56
Células serosas, 426, 482, 482t
Células SIF. *Ver* Células pequenas, intensamente fluorescentes
Células tecais, 777f, 778
Células tipo enterocromafins, 495, 509
Células tipo I, 420
Células tipo II, 420
Células tronco
no cólon, 540
no trato GI, 493
Células W, 132
Centro da saciedade, 227
Centro de Barringston, 225

Centro de controle respiratório, 424, 425f, 471, 472-473, 473f
Centrossomo, 793
Cera do ouvido, 138-139
Cerebelo, 58, 60t, 180-191
Cérebro
  centros autonômicos no, 226-228, 227f
  fluxo sanguíneo para, 362, 363f
Cerume, 138-139
Cérvice, 788
17-cetosteroides urinários, 772
CETP. *Ver* Proteína de transferência dos ésteres de colesterol
CFR. *Ver* Capacidade funcional residual
CGRP. *Ver* Proteína relacionada ao gene da calcitonina
Choque hemorrágico, 387
Cianótico, 466
Ciclo cardíaco, 324-328, 326f
Ciclo de Krebs-Henseleit, 556, 557f
Ciclo do ácido tricarboxílico, 670, 671-672, 672f, 676, 676f
Ciclo do TCA. *Ver* Ciclo do ácido tricarboxílico
Ciclo menstrual
  desenvolvimento folicular e, 783
  fases do, 783-784, 784f, 787f
  regulação hormonal do endométrio, 785-788, 787f
  regulação hormonal durante, 785
Ciclo sono-vigília, 207-208, 207f
Ciclooxigenase 1, 45f, 46
Ciclooxigenase 2, 45f, 46
CIF. *Ver* Fator de influxo de cálcio
Cília, 482-483
Cimetidina, 588
Cinase CaM-dependente, 46
Cinase da cadeia leve de miosina, 275
Cinase do soro estimuladora de glicocorticoide, 593, 627
Cinases cíclicas de nucleotídeo, 46, 44f
Cinases, como proteínas de sinalização, 35
Cinesina, 5
Cininogênio, 578
Cinocílio, 147, 150f
Circuito cardiovascular, 289
Circuito de Papez, 228, 228f
Circuito retiniano,129-130, 130f
Circulação de sangue
  autorregulação da, 383-384, 384f
  brônquica, 421-423, 422f, 453
  cerebral, 362-363, 363f
  circulação de hormônio via, 665
  coronariano, 353-358, 354f, 355f, 356f, 357f
  córtex cerebral e, 390
  cutâneo, 358-360, 359f
  e hormônio da tireoioide, 737
  e taquicardia, 355
  e transporte de oxigênio, 463-466, 464f, 465f, 466f
  exercício e, 405-408, 405f
  fatores humorais na, 387-388
  função da, 405
  gastrointestinal, 364, 364f
  gravidade e, 454
  hipotálamo e, 390
  para as glândulas salivares, 503
  para as ilhotas de Langerhans, 682
  para o feto, 366-367, 366f
  pele e, 390
  pulmonar, 421-422, 422f, 450-451, 452-453, 451f, 451f
  reflexos pulmonares e, 390
  regulação dos nervos simpáticos da, 356, 386-387, 387f
  regulação extrínseca vs. intrínseca da, 391
  regulação mediada pelo endotélio da, 385
  regulação metabólica da, 385-386, 386f
  regulação miogênica da, 384-385, 384f
  regulação parassimpática da, 387
  regulação periférica da, 384-391, 384f, 386f, 387f
  e arteríolas, 384
  e bradicardia, 355
  e pressão aórtica, 353-355, 355f
  regulação ativa da, 454-455
Circulação fetal, 364-367, 366f
Circulação hepática, 364-367, 365f
Circulação mesentérica, 364, 364f
Circulação periférica, regulação da, 384-391, 384f, 386f, 387f
Circulação porta, e trato GI, 491-492
Circulação pulmonar, 289, 421-422, 422f, 450-453, 451f, 451f
Circulação sistêmica, 289
Cirrose hepática, 365, 612
Cirrose, do fígado, 550
Cirurgia bariátrica, 522
Cisteína, 640
Cisteinúria, 531
Cisterna lombar, 61
Cisterna terminal, 234, 235f, 237
Cistinose, 648
Cistinúria tipo I, 583t
Cistinúria tipo III, 583t
Cistite intersticial, 562
Citoarquitetura, das camadas corticais, 203
Citocinesia incompleta, 765
Citoesqueleto
  da célula, 4-5
  das células musculares lisas, 272f, 273
Citotrofoblasto, 794, 795f
Citrato, no sêmen, 774
Cl^-. *Ver* Cloro
C_L. *Ver* Complacência pulmonar
Claudicação intermitente, 386
Claudina-15, 589
Claudina-16, 633
Claudina-4, 589
Claudinas, 30
Clearance osmolar, 606 (ou Depuração)
Clearance renal, 569 (ou Depuração)
Clitóris, 789
Cloreto de cálcio, unidades de medida para, 18t
Cloreto de sódio
  absorção colônica do, 541
  e feedback tubuloglomerular, 577
  entrega no túbulo distal, 617, 617f
  euvolemia e excreção de, 617, 617f
  excreção pelos rins, 610, 612t, 613t, 615f, 620f
  falência cardíaca congestiva e, 374
  hemorragia e conservação renal de, 411
  reabsorção, 588-595, 589f, 591f, 617-618
  solução hipertônica, 24
  solução hipotônica, 24
  solução isotônica, 24
  transporte ao longo do néfron,585t
  unidades de medida para, 18t
  volume de contração e excreção do, 619-620, 620f
  volume de expansão e excreção do, 618-619
Cloro
  e reabsorção de sódio, 582
  e rins, 561
  no líquido cerebrospinal, 62t
  no sangue, 62t

no suco gástrico, 511
unidades de medida para,, 18t
Clorpromazina, 96
Clostridium tetani, 55
CO. *Ver* Monóxido de carbono
CO_2. *Ver* Dióxido de carbono
Coagulação do sangue
fluxo e, 335
hemorragia e, 412-413
Cobalamina, 510-511
Cóclea
anatomia aural na, 139, 140f
potencial de ação na, 76
Codificação sensorial,75-80, 78f, 79f
Codificando, o estímulo acústico, 143, 146f
Coeficiente de difusão, 10-11
Coeficiente de filtração capilar, 351-352
Coeficiente de reflexão, 17, 350
Coeficiente osmótico, 17
Coito interrompido, 802
Colágeno, no pulmão, 421
Colangiócitos, 550
Colecalciferol, 704. *Ver também* Vitamina D
Colecistocinina, 495, 495t, 521, 522, 524-526, 525f, 659t
Colestase intra-hepática familiar progressiva do tipo II, 551
Colesterol
e aterosclerose, 13
e bile, 553, 554f
e cortisol, 749, 751
e membrana plasmática, 6-7,6f
lipoproteínas de alta densidade e transporte de, 678, 678f
lipoproteínas de baixa densidade e economia de, 677-678
na zona fasciculada, 751, 751f
Colesterol 7α-hidroxilase, 551
Colículo inferior, 144
Colículo superior, 123, 137
Coloioide, 731
Cólon
anatomia do, 538f
inervação do, 539
mecanismos de transporte no, 539-542, 541f
microflora no, 542-543, 543t
motilidade no, 538-539, 538f, 539f
musculatura do, 538-539, 538f, 539f
no intestino grosso, 537, 538f
no trato GI, 491, 492f
regulação do, 537
Colostro, 800
Coluna celular intermediolateral, 218, 218f
Coluna de orientação, 135, 137f
Colunas de isofrequência, 144
Colunas de somação, 145
Colunas de supressão, 145
Colunas oculares de dominância, 135
Comando central, 405
Combinação errônea ventilação-perfusão, 457-458
Comissura hipocâmpica, 201, 206f
Compartimento intratubular, do testículo, 765-767, 767f
Compartimentos de líquido intracelular, 22-24, 22f, 23f
Compartimentos do líquido extracelular, 22-24, 22f, 23f
Competência meiótica, 779
Complacência arterial, 337, 338f, 339, 340f, 393, 395f
Complacência dinâmica, 443, 443f
Complacência do vaso arterial, 337, 338f, 339, 340f, 393, 395f
Complacência pulmonar, 433-434, 434f, 435f, 443, 443f, 449f
Complacência venosa, 393, 395f
Complexo cumulus-oócito, 779, 781, 781f
Complexo de ácido graxo sintase, 688
Complexo de FAZ. *Ver* Complexo ácido graxo sintase
Complexo de troponina, 235
Complexo distrofina-glicoproteína, 236, 236f
Complexo motor migratório, 536,536f
Complexo QRS, 311, 311f, 313f, 314, 317f, 318f
Complexos K, 208
Comporta iônica
e potencial de ação, 68-70, 70f, 72f
e potencial de membrana, 68-69
Comportamento emocional, 228, 228f
Composição do ar, 446-447
Composição do gás
alveolar, 447-448
arterial, 448
Composição do ultrafiltrado, 573, 573f
Composição iônica das células, 25
Compressão dinâmica das vias aéreas, 442
Compressão extravascular, 353-355
Comprimento de onda, da luz, 123
COMT. *Ver* Catecol-*O*-metiltransferase
Comunicação célula a célula, 35-38, 37f
Comunicação, célula-célula, 35-38, 36f, 37f
Concentração mioplásmica de cálcio, nas células musculares lisas, 280-282, 279f, 281f
Condicionamento associativo, 212
Condicionamento físico, 408
Condução
eletrotônica, 66, 67f
passiva, 66, 67f
saltatória, 73-74
Condução atrial, 306-307
Condução atrioventricular, 307, 307f, 308f
Condução nas vias aéreas, 420
Condução ventricular, 308
Cones, 126, 126f, 130
Conexinas, 30
Conéxon, 30, 81, 82f
Conjugação com sulfato, 664
Conjugação comglicuronídeo, 664
Conjuntiva, 123, 124f
Conservação tubular de água, 609
Constante de espaço, 66
Constante de tempo, e ventilação, 449
Consumo cardíaco de oxigênio, 327
Contador das pulsações, 354
Contração fásica, 277
Contração isométrica, 252
Contração isotônica, 252
Contração isovolêmica, 324
Contração tônica, 277
Contracepção, 802
Contraceptivo oral, 802
masculino, 773
Contrações propagadas de alta amplitude, 540
Contratilidade cardíaca, 320-321
Contratilidade miocárdica, 320-321, 320f, 398f, 398
Controle da osmolaridade do líquido corporal, 597-610, 598t, 599f, 600f, 602f, 605f, 606f, 607t
Controle ventilatório, 471
Conversão periférica, 664
COPD. *Ver* Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
Cor da pele, e fluxo sanguíneo cutâneo, 360
Coração. *Ver também Entradas em cardíaca; Entradas em miocárdio*
automaticidade do, 303-306
autorregulação pelo, 377
câmaras, 321
condução atrioventricular no, 307, 307f, 308f
condução ventricular no, 308

desnervação do, 377
distensão diastólica do, 345-346
e impulsos nervosos autonômicos, 222t
e potássio, 26
hormônio da tireoioide e, 737, 737f
hormônios secretados pelo, 659t
monitoramento do, 311-313, 311f, 313f
nodo atrioventricular no, 260, 293
nodo sinoatrial do, 269, 293, 303-306, 304f, 305f
revisão do, 289
ritmicidade do, 303-306
tecido conjuntivo no, 258-259
Cordas vocais, 418f
e sede, 506
e turbulência do ar, 438
no sistema respiratório, 417
Córea, 190
Córnea, 123, 124f
Cornificação, 789
Corno ventral, da medula espinal, 167-168, 169f
Coroioide, 123, 124f
Corpo caloso, 58, 59f, 201, 202f, 211, 210f
Corpo cavernoso, 774, 775f, 790
Corpo ciliar, 124, 124f
Corpo esponjoso, 774, 775f
Corpo lúteo, 781, 782, 782f, 783
Corpo mamilar, 58f
Corpo pineal, 202f
Corpo, do estômago, 509, 510f
Corpos aórticos, 471, 474, 476f
Corpos carotídeos, 471, 474, 476f
Corpos cetônicos
absorção cardíaca de, 328
síntese de adenosina trifosfato dos, 673, 673f
Corpos de Hering, 714
Corpos de Nissl, 53-54, 63
Corpus albicans, 782
Corpúsculo renal, 562, 564, 564f, 565-567, 566f, 567f
Corpúsculos de Meissner, 107, 108f
Corpúsculos de Pacini, 107
Corrente de efluxo transiente, 394f, 394
Corrente de potássio internamente retificadora, 293
Corrente despolarizante, e potencial de membrana, 26-27, 65-66, 66f
Corrente hiperpolarizante, e potencial de membrana, 26-27, 65-66, 66f
Corrente M, 221
Corrente pós-sináptica excitatória, 87-89, 89f, 158
Córtex
neuronal, 60
renal, 562, 563f
Córtex agranular, 204
Córtex auditivo, 144
Córtex cerebelar
células de Purkinje no, 186-187, 187f
eferentes do, 184
elementos celulares do, 184
lobos do, 181, 182f
microcircuito do, 184-186, 184f, 187f
sistemas aferentes, 181, 183-184
Córtex cerebral, 201-205, 202f, 204f
controle do ritmo cardíaco no, 373
controle motor pelo, 173-174, 174f
fluxo sanguíneo e, 390
funções do, 60t
Córtex de associação parietal, 201
Córtex estriado, 134, 135-136, 135f, 136f, 137f
Córtex frontal, 213
Córtex granular, 205
Córtex motor primário, 165-175, 176f
Córtex motor suplementar, 174
Córtex parietal, 213
Córtex prepiriforme, 154
Córtex renal, 562, 563f
Córtex SI, 114
Córtex somatossensorial, 105
Córtex suprarrenal, 745, 747f, 749-762, 751f, 755t, 753f, 755f, 757f, 757f, 758f, 759f, 762f
Córtex suprarrenal fetal, 796
Córtex visual extraestriado, 136, 137f
Córtex visual primário, 134
Corticosteroioides, 755t
Corticosterona, 663t
Corticotropina. *Ver* Hormônio adrenocorticotrópico
Corticotropo, 716t, 719-721, 721f
Cortisol
ação cardiovascular do, 754
ação imunossupressiva do, 755
acidose e, 644
ações anti-inflamatórias do, 755
ações fisiológicas do, 753, 755f
ações metabólicas do, 753-754, 755f
cronicamente elevado, 754, 755f
e colesterol, 751
e cortisona, 751
e desenvolvimento fetal, 756
e glândula suprarrenal, 659t
e hormônio antidiurético, 756
e osso, 756
e sistema reprodutivo, 756
e tecido conjuntivo, 756
e trato gastrointestinal, 756
efeitos fisiológicos do, 756
efeitos renais do, 756
mecanismo de ação, 751
metabolismo do, 751
na classificação esteroioide, 663t
na medula suprarrenal, 746
produção do, 749
regulação da produção, 756-757
transporte do, 751
Cortisona, 751
Cota proliferativa, 779
COX. *Ver* Ciclooxigenase
CPI-17, 277
CPK. *Ver* Creatina fosfocinase
CPT. *Ver* Capacidade pulmonar total
CPT-I. *Ver* Carnitina palmitoiltransferase
CPT-II. *Ver* Carnitina palmitoiltransferase
Creatinofosfato
e músculo cardíaco, 265
músculo esquelético, 246
Creatinafosfocinase, 246
Creatinina
filtração glomerular, 571, 571f, 572f
na urina, 582t
rins e, 561
Crescimento, e hormônio da tireoioide, 739
Cretinismo, 739
Cretinismo endêmico, 739
CRH. *Ver* Hormônio liberador de corticotropina
Criança prematura, pulmões da, 428
Criptas, no GI, 493, 493f
Crises uncinadas, 154, 203
Crista ampular, 147, 148f
Crista divisória, 366
Cromograninas, 662
Cronotropia, positiva, 263
Cronotropismo positivo, 263
Cubilina, 587
Cúneo, 202f
Cúpula, 148f
Curare, 221
Curva de dissociação de oxiemoglobina, 360, 463-465, 464f, 465f
Curva de dissociação do dióxido de carbono, 468, 468f

Curva de função cardíaca, e curva de função vascular, 396-399, 398f, 399f, 400f
Curva de função vascular, 393-396, 395f, 396f, 397f
Curva de restituição mecânica, 380, 380f
Curva de sintonia, 143, 144, 145f
Curvas de função ventricular, 378, 378f
Curvas de pressão arterial periférica, 339-340, 342f
C_v. *Ver* Complacência venosa
CYPs. *Ver* Família de genes do citocromo P-450 monooxidase

D

DAD. *Ver* Pós-despolarização retardada
DBP. *Ver* Proteína ligante de vitamina D
Débito de oxigênio, 247, 247f
Decapacitação, da espermatozoa, 774
Decibel, 138
Decídua, 794
Decidualização, 794
Decomposição do movimento, 180
Deconjugases, 543t
Dedos dos pés, sensibilidade ao frio nos, 360
Defecação, 543-545
Defeito de organificação, 736
Defeitos no septo atrial, 379
Deficiência combinada dos hormônios da hipófise, 716
Deficiência da fase lútea, 783
Deficiência de célula/beta, 691
Deficiência de fosforilase muscular, 695
Deficiência de vitamina D_3, 703
Degeneração neuronal, 62, 62f
Deglutição, 504-505
Dehidroxilases, 543t
Deiodinase intratireóidea, 733, 735f
Deiodinase tipo 1, 731
Deiodinase tipo 2, 731
Deiodinase tipo 3, 731
Deiodinases tironina específicas, 731, 734f
Dendritos, 54
Dentes, e hormônio da tireoide, 739
11-deoxicorticosterona, 663t
Deoxicortisol, 762
Depressão a longo prazo, 93
Depressão sináptica, 91-92
Dermátomos, 110, 110f
Desenvolvimento fetal, cortisol e, 756
Desequilíbrio na difusão, 458
Desfibrilador cardioversor implantável, 317
Desidratação
  e efeitos da, 227-228
  e filtração capilar, 350
Desmina, 274
Desmossomas, 30, 30f, 257
Desnervação, dos músculos esqueléticos, 250
Desordens no balanço hídrico, 27
Despolarização prematura, 313-314, 316f
Dessensibilização, e sinalização celular, 41
Desvio
  direito-para-esquerdo, 457, 457f
  e rendimento cardíaco, 455
  e ventilação alveolar, 457, 457f
  fisiológico, 457, 457f
  na integração sináptica, 90-91
Desvio anatômico, 457, 457f (ou derivação)
Desvio de cloreto, 468
Desvio gástrico Roux-em-Y, 522
Desvio porta-cava, 365
Desvios da despolarização, 209
Detoxificação, e fígado, 547-548, 548f
Dextranos, 572, 573f
DHEA. *Ver* Diidroepiandrosterona
DHEAS. *Ver* Sulfato de diidroepiandrosterona
DHPR. *Ver* Receptor de diidropiridina
DHT. *Ver* 5-diidrotestosterona
Diabetes gestacional, 798f, 799
Diabetes insípido
  central, 601
  nefrogênico, 583t, 603
Diabetes melito
  acidose metabólica na, 649
  desmielinização na, 74
  diagnóstico da, 690
  e doença renal, 562
  e metabolismo, 690
  e sinalização da insulina, 685
  metabolismo de carboidrato na, 640
  produção de óxido nítrico na, 578
  retinopatia e, 698
  tipos, 690
Diabetogenicidade da gravidez, 798-799, 798f
Diacilglicerol, 698
Diafragma (contraceptivo), 802
Diafragma, como músculo respiratório, 424, 426f
Diálise peritoneal, 562
Diâmetro da fibra, e condução do potencial de ação, 68f, 73-74, 74f
Diarreia, 541, 542
Diarreia do viajante, 542
Diástase, 325
Diástole ventricular, no ciclo cardíaco, 325
Diehidroepiandrosterona, 758, 758f, 760
Diencéfalo, controle da freqüência cardíaca no, 373
Diferença de oxigênio alveólo-arterial, 455-456
Diferença de potencial elétrico, 13-14
Diferença no potencial químico, 13-14
Diferenças de potencial, 13-14
Diferenças do oxigênio artério-alveolar, 455-456
2,3-difosfoglicerato, 465
Difusão. *Ver também* Osmolalidade
  definição de, 13
  do oxigênio alveolar, anormalidades no, 458
  dos gases, 461-463, 462f, 463f
  lei de Flick da, 461, 462f
  lei de Graham da, 461
  não-iônica, 646
  nos capilares, 347-348, 348f
  princípios da, 12-13
Digestão na borda em escova, 527
Digestão, no estômago, 514, 516f
Di-hidrotestosterona, 663t, 770f, 770
Diidroxifenilalanina, na síntese de epinefrina, 745
1,25-diidroxivitamina D, 701-703, 702f, 703f, 704-705, 704f, 705f, 706f, 710
Diiodotirosina, 733, 735f
Dilatação hipertrófica ventricular esquerda, 265
Diltiazem, 297
Diminuição do volume regulatório, 28
Diminuição no cisalhamento, 336
Dinâmica da ultrafiltração, 573, 573f
Dineína, 5, 55
Dinorfina, 98, 423
Dioptria média, 123
Dióxido de carbono. *Ver também* FA_{CO2}
Dipalmitoil fosfatidilcolina, 427
Dipiridamol, 358
Discinesia, 190
Disco óptico, 123, 124f
Discos de Merkel, 107, 108f
Discos intercalados, 257, 258f
Discriminação de dois pontos, 108
Disdiadococinesia, 180
Disfunção da célula endotelial, 698
Disfunção erétil, 774

Disgenesia da glândula oitireoide, 739
Dismetria, 180
Dispneia, 476
Dispositivos intrauterinos, 802
Distonia, 190
Distrofia muscular
Distrofia muscular de Duchenne, 236
Distrofia muscular tibial, 236
Distrofina, 236
Distúrbios ácido básicos variadas, 651-652
Distúrbios ácido-basicos
análises dos, 651-652, 652f
metabólico vs. respiratório, 651-652
mistos, 652
resposta a, 647-650
tipos de, 650-651
Distúrbios desmielinizantes, 74
Distúrbios endócrinos, 717f, 719
Distúrbios metabólicos ácido-básicos, 647-650
Distúrbios respiratórios ácido-básicos, 647-650
DIT. *Ver* Diiodotirosina
Diurese, 597, 604-608, 605f, 606f
Diurese de água, 604-608, 605f, 606f
Diuréticos
alça, 632-633
tiazídicos, 633
Divisão craniossacral, 217
Divisão descendente do núcleo trigeminal, 111
Divisão enteroceptiva do sistema somatossensorial, 105
Divisão espinal do núcleo trigeminal, 111
Divisão exteroceptiva do sistema somatossensorial, 105
Divisão fisiológica, 324
Divisão mesencefálica do núcleo trigeminal, 111
Divisão sensorial principal do núcleo trigeminal, 111
Divisão toracolombar, 217
Doença arterial coronariana, 294, 301
Doença da membrana hialina, 428
Doença de Addison, 383, 637, 760
Doença de Alzheimer, 40
Doença de Brody, 241
Doença de Chagas, 224
Doença de Cushing, 761
Doença de Graves, 290, 742
Doença de Hashimoto, 740
Doença de Hirschsprung, 276, 498, 539
Doença de McArdle, 695
Doença de Menière, 148, 195
Doença de Paget, 707
Doença de Rainaud, 360
Doença do "pulmão negro", 483
Doença do neurônio motor superior, 172
Doença do núcleo central, 241
Doença do refluxo gastroesofágico, 506
Doença do rim policístico, 562, 565
Doença glomerular, 572
Doença pulmonar obstrutiva, 432
crônica, 420, 427, 445, 472, 472f
Doença renal de estágio final, 562, 568
Doença renal, 562, 625
Doença restritiva do pulmão, 432
Dominância cerebral, 208-210
DOPA. *Ver* Diidroxifenilalanina
Dopamina
como amina biogênica, 95
como catecolamina, 662, 663f
e filtração glomerular, 579, 579f
e hipotálamo, 659t
e reabsorção de água/cloreto de sódio, 592t, 594
fibra adrenérgica e, 568
na síntese de epinefrina, 745
no pulmão, 421
secreção de, 729
Dor
membro fantasma, 119
primeira, 115
dor, 119
referida, 117
segunda, 115
Dor neuropática, 119
DPPC. *Ver* Dipalmitoil fosfatidilcolina
Drenagem linfática, do trato GI, 492
DRG. *Ver* Grupo respiratório dorsal
Ducto arteriolar patente, 367
Ducto arterioso, 366, 366f, 367, 389f
Ducto coclear, 139, 140f
Ducto coletor cortical, 564
Ducto coletor medular interno, 564
Ducto coletor medular, 564
Ducto ejaculatório, 772
Ducto lactífero, 799, 800f
Ducto reuniens, 146-147, 147f
Ducto venoso, 366, 366f
Ductos eferentes, 765, 766f
Dúctulos biliares, 553, 555f
Duodeno, no trato GI, 491, 492f
Duração, do estímulo, 79

E

EAD. *Ver* Pós-despolarização precoce
ECA. *Ver* Enzima conversora de angiotensina
ECG. *Ver* Eletrocardiografia
ECL. *Ver* Células tipo enterocromafins
Ecocardiografia por Doppler e medida do rendimento cardíaco, 327
Ecocardiografia, e medida do rendimento cardíaco, 327
Ecossistema bacteriano entérico, 542-543, 543t
Ectocérvice, 788
Ectopeptidase, 529
Edema
generalizado, 611
pulmonar, 611
Edema periorbital, 742
EDHF. *Ver* Fator de hiperpolarização dependente do endotélio
EDRF. *Ver* Fator de relaxamento derivado do endotélio
EECs. *Ver* Células enteroendócrinas
EEG. *Ver* Eletroencefalograma
EET. *Ver* Ácido *cis*-epoxieicosatrienoioico
Efeito Bohr, 465
Efeito da escassez de glicose, 680
Efeito de Gibbs-Donnan, 27, 28f
Efeito Wolff-Chalkoff, 741
Eficiência cardíaca, 327-328
EGF. *Ver* Fator de crescimento epidérmico
Eicosanoioides, 35
Eixo endócrino, 658, 658f, 714-719, 717f, 716t, 718f
Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, 756, 757f, 759f
Eixo hipotálamo-hipófise-testículo, 772f
Eixo intestino-cérebro, 497
Eixo muscular, 159-161, 159f, 160f, 161f, 245-246
Eixo óptico, 124,124f
Ejeção ventricular, 324-325
Elasticidade, arterial, 337-341, 338f, 339f, 340f
Elastina, no pulmão, 421
Elemento de resposta ao androgênio, 772
Elemento de resposta do cálcio, 703
Elemento pós-sináptico, 83f, 83
Elemento pré-sináptico, 83, 83f
Elemento regulatório de esterois ligado a proteína IC, 687, 695
Elemento responsivo de esterois, ligado a proteína 2, 679, 689
Elementos de resposta a hormônio, 49

Elementos de resposta à vitamina D, 705
Elementos de resposta ao glicocorticoioide, 753
Eletrocardiografia, 311-313, 311f, 313f
Eletrocardiografia escalar, 311-313, 311f, 313f
Eletrocardiógrafo, 311
Eletrocorticograma, 206
Eletródios de placa, no estudo dos canais iônicos, 69-70, 72f
Eletroencefalograma, 206, 207f
Eletrofisiologia, do músculo liso GI, 516, 517f
Eletrogênico, 25
Eletrólitos, como secretados pelo trato GI, 503, 533, 534f
Eletromiografia, 158
Elevação, e respiração, 475
Eliminação de água livre, 609
Embriogênese, 793-794, 794f, 795f
Emissão, de esperma, 774
Enalapril, 593
Encefalinas, 98
Encefalopatia hepática, 557
Encurtamento do sarcômero, 233f, 242, 242f
Endocérvice, 788
Endocitose, 9, 13f
Endocrinologia da placenta, 795-798, 796f
Endolinfa, 141, 147-148, 150f
Endométrio, 785-788, 786f, 787f
Endomísio, 233
Endopeptidase, 529
Endorfinas, 98
Endosaalpinge, 785
Endossomas, 4f
Endotelina
  e atividade muscular lisa, 276t
  e filtração glomerular, 577t, 578
  e fluxo sanguíneo renal, 577t, 578
  e pressão sanguínea, 346
  e secreção de hidrogênio, 644
Endotélio capilar
  participação passiva do, 347-352
  participação vasoativa do, 346, 346f
Endotoxinas, e hemorragia, 412
Enfisema, 434, 445
Enjoo matinal, 795
Enoftalmia, 224
Enterócitos, 492
Entrada anaeróbica, 477, 477f
Enzima conversora de angiotensina e filtração glomerular, 579, 579f
Enzimas esteroidogênicas, 752
Ependimoma, 56
Epiblasto, 795f
Epidídimo, 765, 766f, 774
Epiglote, no sistema respiratório, 417-418, 418f
Epilepsia psicomotora, 209
Epilepsia, 209, 209f
Epimísio, 233
Epinefrina
  como amina biogênica, 95
  como catecolamina, 662, 663f
  conversão da norepinefrina, 746
  e anastomose atrioventricular, 358
  e atividade cardíaca, 263
  e atividade do músculo liso, 276t
  e exercício, 746-747, 749f
  e filtração glomerular, 576
  e fluxo sanguíneo, 388
  e glândula suprarrenal, 659t
  e regulação de potássio, 622, 623t
  na homeostasia metabólica, 685, 686f
  na regulação da performance miocárdica, 382
  secreção de, 745-746
  síntese de, 745-746
Epitélio pigmentar, 125, 125f
Epitélio seminífero, 765, 767f
EPSC. *Ver* Corrente excitatória pós-sináptica
EPSPs. *Ver* Potenciais pós-sinápticos excitatórios
Equação da condutância de corda, 26, 293-294
Equação de Henderson-Hasselbalch, 468, 474
Equação de Nernst, 14
Equação de Starling, 452
Equação de Stokes Einstein, 10
Equação do dióxido de carbono alveolar, 447
Equação do espaço morto de Bohr, 450
Equação do gás alveolar, 447
Equação do oxigênio alveolar, ideal, 447
Ereção, do pênis, 774
Eritrócitos, no sangue, 336
Eritropoiese, e distribuição de oxigênio, 466
Eritropoietina
  e cortisol, 756
  e diálise, 562
  e distribuição de oxigênio, 466
  secreção renal de, 561, 659t
Escala timpânica, 139, 140f
Escala vestibular, 139, 140f
Escassez de glicose, 693
Esclera, 123, 124f
Esclerose múltipla, 76
Escotoma, 134
Escroto, testes no, 765, 766f
Esfíncter anal externo, 539, 539f
Esfíncter anal interno, 539, 539f
Esfíncter de Oddi, 523, 553
Esfíncter esofagiano inferior, 506, 507f, 517
Esfíncter esofagiano superior
  na deglutição, 505
  na resposta a refeição, 506, 507f
Esfíncter pilórico, 518, 519f
Esfíncteres, 539, 539f
Esfíncters, no trato GI, 491
Esôfago
  anatomia do, 506, 507f
  mudanças de pressão no, 508f
  na digestão, 506, 507f
  no sistema respiratório, 418f
  no trato GI, 491, 492f
Espaço de Bowman, 565, 566f, 565, 573, 573f
Espaço de Disse, 549
Espaço morto anatômico, 420, 449-450
Espaço pélvico, renal, 563f
Espaço pleural, 434
Espaço vascular cavernoso, 774, 775f
Espasmo, gastrointestinal, 518
Esperma
  armazenamento, 774
  densidade do, no sêmen, 765
  desenvolvimento do, 765-767, 767f
  e células de Sertoli, 767-769, 767f, 768f
  emissão, 774
  maturação, 774
Espermátide, 767, 767f, 768f
Espermatócito, 765-767, 767f, 768f
Espermatogênese, 765
Espermatogonia, 765, 767f, 768f
Espermatozoo, 767, 767f, 768f
Espermiação, 767
Espermina, no sêmen, 774
Espirograma, 440
Espirômetro, 432
Esponja renal medular, 648
Estado de trava, 279
Estado flácido, do pênis, 774, 775f
Estágio diploteno, 778
Estatinas, 679

Esteatorreia, 543
Esteatose hepática, 677, 691
Estenose aórtica, 324
Estenose da artéria renal, 577
Estenose da válvula mitral, 351
Estenose mitral, 324
Estereopsia, 135
Esternocleidomastoideo, 425, 426f
Esteroidogênese, 664, 664f
Esteroides conjugados, 772
Estertor, na respiração, 442
Estigma, 781, 781f
Estimulação
  definição de, 75
  do potencial de ação, 75-80, 78f, 79f
  e adaptação do receptor, 78, 79f
Estimuladores orexigênicos, 697t
Estimulantes anorexígenos, 697t
Estímulo
  definição de, 75
  duração, 79
  frequência, 79
  intensidade, 79
  localização espacial do, 79
Estímulo-secreção associado, 661
Estiramento constante, 66, 68f, 76
Estômago. Ver também Entradas em gástrico
  anatomia do, 509, 510f
  digestão no, 516, 516f
  e impulsos nervosos autonômicos, 222t
  funções do, 509t
  hormônios secretados pelo, 659t
  no trato gi, 491, 492f
  porção distal do, 509, 510f, 518
  porção proximal do, 509, 510f, 518
17β-estradiol, 659t, 663t, 709, 769, 769f, 780, 781-788, 787f, 790
Estrato basal, 787, 786f, 787f
Estrato funcional, 787, 786f, 787f
Estrato granuloso, 778
Estresse
  e glândula pituitária, 659
  e prolactina, 729
  metabolismo e, 754, 755f
Estresse oxidativo, 698
Estresse progressivo, 659
Estresse sistêmico, 659
Estria de Gennari, 205
Estria vascular, 140f, 141
Estriato, 188, 190
Estribo, 139, 140f, 143f
Estriol, 663t, 797, 797f
Estríola, 148, 150f
Estriossomas, 190
Estrogênico, 787
Estrogênio sem oposição, 789
Estrogênios, 38t, 663, 663t, 787, 797
Estrutura da veia alveolar, 452
Estrutura tubuloalveolar, 502, 502f
Esvaziamento gástrico, 521-526, 522f, 523f, 524f, 525f, 526f
Euvolemia
  controle da secreção de cloreto de sódio, durante a, 617, 617f
  definição de, 613
  e pressão sanguínea, 396
Exame da linguagem, 180-181
Excitabilidade cardíaca, 301f, 301
Excitação cardíaca, 303-311, 304f, 305f, 306f, 307f, 308f, 309f, 310f, 310f
Excreção
  pelo fígado, 548
  pelos rins, 561
Excreção de ácido, 641
Exendina-4, 521
Exercício
  consumo de oxigênio no, 406, 405f, 408
  e condicionamento, 408-409
  e débito de oxigênio, 247, 247f
  e epinefrina, 748, 749f
  e fluxo sanguíneo 405-408, 405f
  e metabolismo, 669
  e músculos esqueléticos, 252, 252f
  e pressão sanguínea, 407
  e regulação de potássio, 624
  e reservatórios sanguíneos, 407
  e ventilação, 477, 477f
  energia liberada durante, 693-695, 694f
  limites da performance, 408
  médio a moderado, 405-407, 405f
  norepinefrina no, 407
  recrutamento capilar no, 406
  recuperação do, 407
  rendimento cardíaco no, 405f, 406, 408f
  retorno venoso no, 407
  severo, 407
  temperatura corporal no, 407
  vasculatura muscular no, 406
  vs. Resposta de luta ou fuga, 748
Exocitose, 10, 9-13
Exoftalmia, 742
Expansão do cumulus, 781, 781f
Expectoração, 482
Expiração, 472. *ver também* Respiração; Ventilação
Expressão do gene da proopiomelanocortina, 756
Expressão gênica, regulação da, pelas vias de transdução, 48-49
Extensão do ciclo cardíaco, 302-303, 303f
Extrassístoles duplas, 314
Extrassístoles, 314

F

F6P. *Ver* Frutose 1,6-bifosfato
Face
  inervação da, 110
  sensação de toque fino da, 111-112
Facilitação do pulso pareado, 91
Facilitação espinal, 166, 167f
FA_{CO2}, 447-448
FADH2. *ver* Flavina adenina dinucleotídeo
Fadiga muscular, 247
Fadiga, dos músculos esqueléticos, 247
Fagocitose, 9
Faíscas de cálcio, 281
Falência cardíaca, 266, 324, 378, 395-396, 400, 412, 421f
Falência renal
  e doença do rim policístico, 565
  e fosfato, 635
Falência renal crônica, 635
Falência respiratória, 442
Família de genes do citocromo P-450 monooxidase, 752
Família de proteína de potencial de receptor transiente (TRP), 115, 116t
Família de proteínas do canal de Na^+, degenerina/epitelial (DEG/ENaC), 116
Faringe, 418f
  na deglutição, 505
  no trato GI, 491, 492f
  posterior, 417
Fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais
  e barreira mucosa gástrica, 517
  e prostaglandinas, 577
  e saúde cardíaca, 46-47
Fármacos antitumorais, 5
Fármacos peptidiomiméticos, 531
Fármacos sulfonilureias, 683
Fáscia aderente, 257
Fascículo cuneiforme, 59f
Fascículo geniculado medial, 149
Fascículo grácil, 59f, 106f
Fascículo próprio, 59f

Fascículos, 233, 234f
Fase cefálica, da resposta à refeição, 501-505, 502f, 504f, 505f, 506f
Fase de enchimento rápido, 325
Fase esofagiana, da resposta à refeição, 506, 507f
Fase folicular, 783
Fase lútea, 783
Fase menstrual, 787f
Fase oral, da resposta a refeição, 501-505, 502f, 504f, 505f, 506f
Fase proliferativa, 787, 787f
Fase secretória, 787, 787f
Fases metabólicas, 669-670, 671f
FAT1, 570f
FAT2, 570f
Fator (es) de necrose tumoral , nos pulmões, 483
Fator 2 de aumento do miócito, 251
Fator de crescimento de fibroblasto, 24, 635
Fator de crescimento de nervo, 63
Fator de crescimento derivado de plaquetas, 46
Fator de crescimento epidérmico, 46
Fator de crescimento tipo insulina tipo 1
  e hormônio de crescimento, 723, 725f
  secreção do, 659t
Fator de crescimento vascular endotelial, 358, 781
Fator de hiperpolarização dependente de endotélio, 281, 281f
Fator de influxo de cálcio, 281
Fator de liberação de CCK, 525
Fator de necrose tumoral-α, 691
Fator de relaxamento derivado do endotélio, 223
Fator de resposta do soro, 249
Fator de segurança, na sinapse, 87-88
Fator de troca do nucleotídeo da guanina, 44, 46, 277, 278f
Fator intrínseco, 509, 511
Fator nuclear de células T ativadas, 243, 251, 266
Fator nuclear kB, 49
Fator β transformador de crescimento, 46, 47f
Fator esteroidogênico 1, 716
Fatores angiogênicos, 781
Fatores da coagulação, 547
Fatores de crescimento tipo insulina, 726-728
FBHH. *Ver* Hipercalcemia familiar genigna hipocalciúrica
Fe. *Ver* Ferro
Febre, 226
Feedback direcionado para a resposta fisiológica, 657-658
Feedback direcionado para o eixo endócrino, 657-658, 658f
Feedback dirigido pela resposta, 657-658, 658f
Feedback negativo, no sistema endócrino, 657
Feedback positivo
  na resposta hemorrágica, 411
  no sistema endócrino, 657
FEF_{25-75}. *ver* Fluxo expiratório, média médiomáximal
Feixe de His, 222t, 260, 307
Fenda de filtração, 566
Fenestração, 549
Feniletanolamina-*N*-metiltransferase, 746
Fenômeno de Cushing, 362
Feocromocitoma, 751
Ferida, nos músculos esqueléticos, 252
Fermentação, no intestino grosso, 537
Ferormônios, 152
Ferro, e hemoglobina, 463
Fertilização, 792-793, 793f
FEV. *Ver* Volume expiratório forçado em 1 segundo
FGF-23. *Ver* Fator de crescimento dos fibroblastos 23
FHH. *Ver* Hipercalcemia familiar hipocalciúrica
Fibra adrenérgica, 568
Fibra nervosa coclear, 142-143, 145f
Fibras aferentes viscerais, 220
Fibras C, 218
Fibras corticais aferentes, 203
Fibras corticais eferentes, 203
Fibras da cadeia nuclear, 159, 159f
Fibras mecanotérmicas sensíveis, 115
Fibras musculares intrafusais, 158, 159, 159f, 245
Fibras musgosas, 184f
Fibras olivococleares, 141
Fibras polimodais, 115
Fibras vagossimpáticas, 389f
Fibras vermelhas, 244
Fibras zonulares, 124
Fibratos, 679, 689
Fibrila colágena, 283
Fibrilação atrial, 315-317, 317f, 325
Fibrilação ventricular, 315-317, 317f
Fibrilação, 315-317, 317f, 325
Fibrilas de colágeno inestensíveis, 283
Fibrilas de elastina, 283
Fibrilas extensíveis de elastina, 283
Fibrilas, no músculo liso, 283
Fibroblasto, 421
Fibrose cística, 420, 422, 481, 524, 525
Fibrose pulmonar, 434, 445, 462
Fígado. *Ver também Entradas em hepático*
  avaliação clínica do, 557
  características estruturais do, 548-550, 549f
  cirrose do, 550
  conjugação de esteroide no, 664
  e detoxificação, 547-548, 548f
  e hormônio de crescimento, 726f
  e impulsos nervosos autonômicos, 222t
  e proporção glucagon-insulina, 693
  estrogênio e, 789
  fluxo sanguíneo para, 365, 365f
  funções metabólicas do, 547
  gorduroso, 677, 691
  hormônios secretados pelo, 659t
  manipulação de amônia pelo, 556-557, 557f
  metabolismo hepático, 693, 694f
  na excreção, 548
  secreção de bilirrubina pelo, 555-556
  visão global do, 547-548, 548f
Filamentos de actina, 242, 242f, 243f
Filamentos de miosina, 234-237, 235f, 237f, 257
Filamentos nervosos olfativos, 152
Filtração capilar, 348-352, 349f, 350f
Filtração glomerular, 572-573, 573f, 573f, 575
Filtro de seletividade nos, 71
Filtro seletivo, no canal iônico, 71
Filtros de baixa passagem, sinapses como, 81-82
Fímbria, 784, 785f
Fissura oblíqua, 418, 419f
Fissuras, cerebral, 201
Flatulência, 543
Fluido acinar, 523, 523f
Fluido intracelular
  cálcio no, 630
  composição iônica do, 22f
  distúrbios dos tampões ácido-base no, 649
  homeostasia, 24-29, 25f, 26f, 27f, 28f, 29f
  troca de líquido com o extracelular, 23-24, 23f
Fluido periciliar, 425, 481-483, 482f

Fluxo expiratório, média meiomaximal, 440, 440f, 441
Fluxo laminar
  do ar nas vias aéreas, 437-438
  do sangue, 334, 335f
Fluxo linfático, 352-353
Fluxo nutricional, 345
Fluxo renal de plasma, 569
Fluxo sanguíneo
  ação recíproca de fatores centrais e periféricos no, 405-413, 405f, 408f, 410f, 411f, 412f
  autorregulação do, 384-385, 384f
  brônquica, 421-422, 422f, 453
  cerebral, 362-363, 363f
  circulação de hormônios via, 665
  coronariano, 353-358, 354f, 355f, 355f, 356f, 357f
  córtex cerebral e, 390
  cutâneo, 358-360, 260f
  e arteríolas, 384
  e bradicardia, 355
  e elasticidade arterial, 337-341, 338f, 339f, 340f
  e hormônio da tireoioide, 737
  e pressão aórtica, 353-355, 355f
  e reflexos pulmonares, 390
  e taquicardia, 355
  e transporte de oxigênio, 463-466, 464f, 465f, 466f
  exercícios e, 405-409, 405f
  fatores humorais no, 387
  função do, 405
  gastrointestinal, 364, 364f
  gravidade e, 454
  hipotálamo e, 390
  inter-relação velocidade/pressão, 331-332, 332f
  laminar, 334, 335f
  nos capilares, 344-345
  para glândulas salivares, 503
  para o feto, 366-367, 366f
  pele e, 391
  pressão e, 332-336, 332f, 333f, 335f, 336f
  pulmonar, 421-422, 422f, 450-451
  regulação ativa do, 454-455
  regulação do periférico, 384-391, 384f, 386f, 387f
  regulação dos nervos simpáticos e, 356, 386-387, 387f
  regulação extrínseca vs. intrínseca do, 391
  regulação mediada pelo endotélio do, 385
  regulação metabólica do, 385-386, 386f
  regulação miogênica do, 384-386, 384f
  regulação parassimpática do, 387
  turbulência, 334, 335f
  velocidade do, 331, 332f
Fluxo tubular de fluido, e excreção de potássio, 628
Fluxo turbulento
  do ar pelas das vias aéreas, 438
  do sangue, 334, 335f
Fluxo/volume, curva/alça de, 440
Foco de ataque epiléptico, 203
Fôlego. *Ver* Respiração
Folículo da oitireoide, 731, 733f
Folículo dominante, 778f, 779
Folículo ovariano primordial, 777, 777f
Folículo pré-antral maduro, 777f, 777
Folículo pré-ovulatório, 779
Folículo secundário, 777f, 777
Folículos antrais, 778-779, 778f
Folículos atréticos, 783
Folículos ovarianos, 776-781, 777f, 778f, 780f, 781f, 782f
Folículos pré-antrais, 777f, 777
Fonocardiograma, 324f
Forame oval, 366, 366f
  patente, 379
Forças de Starling, 573, 573f, 594, 594f, 644
Forças hidrostáticas, na filtração capilar, 348, 350f
Forças osmóticas, na filtração capilar, 350
Formas de armazenamento de energia, 673-679, 673f, 674f, 675f, 675t, 676f, 678f
Fornecimento de sangue
  para as ilhotas de Langerhans, 681
  para glândula supra-renal, 748f
  para o intestino, 491-492
  para o pulmão, 421-422, 422f
  renal, 562, 563f, 575-576, 575f, 576f, 577-580, 578f, 579f, 580f
Fórnice, 59f, 202f
Fosfatase ácida, no sêmen, 774
Fosfatase alcalina, 557
Fosfatases protéicas, 44f, 46
Fosfatases, como proteínas de sinalização, 35
Fosfatidilcolina, 553
Fosfatidilglicerol, 427
Fosfatidilinositol 4,5-bifosfato, 45
Fosfatidilinositol-3-cinase, 249, 266
Fosfato
  como tampão no fluido extracelular, 649
  distribuição do, 634
  e hiperparatireoidismo, 634-635
  e reabsorção de cálcio,. 634t
  e rins, 561
  e vasodilatação, 385
  excreção urinária do, 635-636
  funções do, 630
  homeostasia, 634-635, 635f
  hormônio de crescimento e, 636
  hormônio paratireoide e excreção de, 635
  inorgânico, 701
  intestino delgado regulação do, 705-707, 706t
  na comida, 640
  na urina, 582t
  nas moléculas inorgânicas, 635
  reabsorção do, 636t
  regulação do, 701-707, 702f, 703f, 704f, 705f, 706f, 707f
  regulação óssea do, 705-707, 706t
  transporte no néfron, 635, 636f
  unidades de medida para, 18t
  uso ósseo do, 707
Fosfatúria, 710
Guanosina fosfodiesterase monofosfato cíclico, 128, 128f
Fosfodiesterase, 44, 44f
Fosfofrutocinase-1, 687, 687f
Fosfofrutocinase-2, 687
Fosfoglicerídeos, 5-7, 6f, 6t
Fosfolamban, 263, 319
Fosfolipase a, 532
Fosfolipase a_2, 45, 45f, 754
Fosfolipase c, 45
Fosfolipases, 44
Fosfolipídios, 5-7, 6f, 6t
Fosforilação da miosina, 284
Fosforilação oxidativa, 328, 670, 671-672, 672f
Fotopigmento, 126
Fotorreceptor, 77, 78f, 123, 126, 126f
Fóvea, 124, 127, 127f
Fração de ejeção, 321
Fração de filtração, 571, 595
Frequência
  característica, 143, 145f
  do estímulo, 79
  do som, 143f

Freqüência cardíaca
controle nervoso da, 371-376, 372f, 373f, 374f, 375f, 376f
e exercício, 406
e rendimento cardíaco, 403-404, 404f
máxima, 407
média de repouso, 371
Freqüências características, 143, 145f
FRP-4. *Ver* Proteína 4 relacionada a ondulação
Frutose
absorção da, 523f
no sêmen, 774
Frutose 1,6-bifosfato, 687-688
Frutose bifosfato, 687
FSH. *Ver* Hormônio folículo estimulante
Fundo
do estômago, 509, 510f
do útero, 785f, 786

G

G6P diidrogenase, 688
G6P. *Ver* Glicose-6-fosfato
G6Pases. *Ver* Glicose-6-fosfatase
GABA, 38t, 94, 186
Galactopoiese, 800
Galactorreia, 801
Galactose, absorção de, 523f
Gânglia submandibular, 219
Gânglio autonômico, 217, 218f, 219f, 221
Gânglio basal, 187-190, 188f, 189f
Gânglio celíaco, 218f
Gânglio cervical, 218f
Gânglio espiral, 141
Gânglio estrelado, 218f, 219
Gânglio geniculado, 149
Gânglio jugular, 423f
Gânglio mesentérico, 218f
Gânglio nodoso, 149, 423f
Gânglio ótico, 219
Gânglio paravertebral, 217, 218f, 496
Gânglio petroso, 149
Ganho de água, 598t
GAPs. *Ver* Proteínas de aceleração da GTPase
Gás intestinal, 543
Gases sanguíneos
anormalidades nos, 456
e 100% de oxigênio, 459
e exercício, 477, 477f
e hemoglobina, 462-463
Gasto de energia, 670t
Gástrica, 509, 510f
No trato GI, 492-493, 493f
Olfatória, 152, 153f
Gastrina
e secreção gástrica, 514, 515f
no trato GI, 494, 495t, 509
secreção de, 659t
Gatilho de cálcio, 319
GDI. *Ver* Inibidor de dissociação Rho-GDP
GEF. *Ver* Fator de troca do nucleotídeo guanina
Gene da nefrina, 567
Gene KAL, 721
Gene KCNJI, 628
Gene PKD2, 564
Gene THRa, 741
Gene THRB, 741
GenePKD1, 564
Genioglosso, 425
Genitália, feminina, 785f, 789
Gerador do padrão central, 165, 173, 424, 425f
GERD. *Ver* Doença do refluxo gastroesofagiano
GHRH. *Ver* Hormônio liberador do hormônio do crescimento
GIP. *Ver* Peptídeo glucoinsulinotrópico; peptídeo insulinotrópico glicose-dependente
Giro, 201
Giro angular, 202f
Giro cingulado, 202f
Giro frontal, 202f
Giro lingual, 134, 202f
Giro parahipocânpico, 201, 202f
Giro pós-central, 202f
Giro pré-central, 202f. *Ver também* Córtex motor primário
Giro supramarginal, 202f
Giro temporal, 202f
Glândula de Brunner, 491
Glândula hipófise (pituitária)
anatomia da, 706, 712f
e estresse, 659
hormônios secretados pela, 659t
lobo anterior da, 711
lobo posterior da, 711
remoção da, 714, 726
secreção do hormônio antidiurético pela, 598-600, 600f
Glândula oitireoide
anatomia da, 731, 732f, 733f
e sistema imune, 742
histologia da, 731, 732f, 733f
hormônios secretados pela, 659t
imagem da, 736
regulação da função, 740-743
Glândula pineal
e impulsos nervosos autonômicos, 223t
funções da, 659
hormônios secretados pela, 659t
Glândula próstata, 775f
hormônios secretados pela, 659t
no trato reprodutivo masculino, 774
Glândula sebácea, hormônios secretados pela, 659t
Glândula(s) renal(is)
anatomia de, 745, 746f, 747f
fluxo sanguíneo, 748f
histologia de, 747f
hormônios secretados pela, 659t
síntese de epinefrina na, 745
vasculatura da, 746
Glândulas brônquicas, 222t
Glândulas bulbouretais, 774
Glândulas endócrinas periféricas, 658
Glândulas gástricas, 509, 510f
Glândulas lacrimais, e impulsos nervosos autonômicos, 223t
Glândulas mamárias
desenvolvimento das, 800, 800f
hormônios secretados pelas, 659t
Glândulas paratireóides
e regulação de cálcio, 701, 702f
hormônios secretados pelas, 659t
Glândulas salivares
anatomia das, 502, 502f
e impulsos nervosos autonômicos, 223t
Glândulas traqueobrônquicas submucosas, 482
Glândulas uterinas, 787, 795f
Glaucoma, 124
Glicação, 698
Glicação não enzimática, 698
Glicerol
e fosfolipídios, 5-6glicerol cinase, 689
na síntese de glicose, 680, 680f
Glicina, 94
Glicoamilase, 527
Glicocinase, 671, 683, 687
Glicocorticoioide, 663t
como hormônio esteroioide, 663
como ligante, 38t
e doença de Addison, 637
e excreção de potássio, 629

e filtração glomerular, 579
e regulação de cálcio, 709
e transcrição de genes, 753-754
Glicogênio
como reservatório de energia, 673, 673f
no feto, 367
Glicogênio fosforilase, 673, 687, 693
Glicogênio sintase, 673, 673f, 687
Glicolipídio, 6-7, 6f
Glicólise, 670, 671, 672f, 687-688, 688f
Gliconeogênese, 547, 680, 680f, 688f
Glicoproteína Tamm-Horsfall, 587
Glicoproteínas Rhesus, 647
Glicose
absorção cardíaca de, 328
absorção de, 523f
absorção no intestino delgado, 15
armazenamento, 686-689, 687f, 688f
e insulina, 682
metabolismo, e produção de dióxido de carbono, 467
na síntese de adenosina trifosfato, 670-672, 672f
no líquido cerebrospinal, 62t
no sangue, 62t
síntese de, 680, 680f
unidades de medida para, 18t
Glicose-6-fosfatase, 673, 680, 680f, 687
Glicose-6-fosfato, 670-671, 672f
Glicosidases, 543t
Glicosilação, 795
Glicotoxicidade, 698
Globo pálido, 59f, 187, 188f
Globulina de ligação a hormônio sexual, 664, 790
Globulina ligadora de corticosteroioide, 749
Globulina ligadora de cortisol, 790
Globulina ligadora de tiroxina, 734
Globulina ligante do hormônio da oitireoide, 665
Glomérulo olfatório, 153f
Glomerulonefrite, 562, 568
Glote
e turbulência do ar, 438
na respiração, 424
no sistema respiratório, 417
nos efeitos respiratórios na pressão sanguínea, 404, 405
GLP-1. *Ver* Peptídeo 1 tipo glucagon
GLP-2. *Ver* Peptídeo 2 tipo glucagon
Glucagon, 383, 659t, 681, 681f, 685, 685f
cortisol e, 754, 755f
GLUT insulino-dependente, 671
GLUT1, 671
GLUT2, 8, 528, 671
GLUT3, 671
GLUT4, 671
GLUT5, 528
Glutamato, 94, 95, 96f, 101
Glutamina, e produção de amônio, 645
GLUTs, 670-671, 672f
GnRH. *Ver* Hormônio liberador de gonadotrofina
Gonadotrofina coriônica humana, 721, 794, 795, 796f
Gonadotrofina, 662
Gonadotropo, 722, 723f
GPCR cinases, 44
GPCR2. *Ver* Receptores acoplados à proteína G
Gradiente eletroquímico, 13-15, 14f, 16f
Grande mal epiléptico, 209f
Grandes lábios, 785f, 789
Grânulo cromafim, 745
Grânulos corticais, 792, 793f
Gravidade
e fluxo sanguíneo pulmonar, 454
e veias, 343
Gravidade específica, 18
Gravidez ectópica, 796
Grelim, 659t, 698, 724
Grupo respiratório dorsal, 472
Grupo respiratório ventral, 472
GTPases Arf, 46
Guanilil ciclase C, 542
Guanilil ciclase, 46, 47f, 98
Guanilina
e excreção de cloreto de sódio, 611
e reabsorção de água/cloreto de sódio, 592t, 593
Guia pré-cordial, 312-313

H

H_2CO_3. *Ver* Ácido carbônico
$H_2PO_4^-$. *Ver* Fosfato
Habituação, 212
$HbA1_c$. *Ver* Hemoglobina $A1_c$.
HCG. *Ver* Gonadotrofina coriônica humana
HCl. *Ver* Ácido hidroclórico
HCO_3^-. *Ver* Bicarbonato
HDAC. *Ver* Histona deacetilase
HDLs. *Ver* Lipoproteínas de alta densidade
Helicotrema, 140f, 139
Hematúria, 568
Heme, na produção de bilirrubina, 555, 556f
Hemianopsia bitemporal, 134
Hemibalismo, 190
Hemidesmossomas, 30, 30f
Hemisfério dominante, 208-209
Hemodiálise, 562
Hemodinâmica, 331-337, 332f, 333f, 334f, 335f, 336f, 337f
Hemoglobina
e cianose, 466
e curva de dissociação de oxiemoglobina, 463-465, 464f, 465f
e gás sanguíneo, 462-463
e monóxido de carbono, 462, 463
e óxido nítrico, 461, 465
e transporte de oxigênio, 463
ferro na, 463
fetal, 463, 465
molécula, 463
na doença falcêmica, 464
Hemoptise, 412
Hemorragia
e acidose, 412
e angiotensina II, 579f
e barorreceptores, 409-410, 410f
e coagulação sanguínea, 412-413
e constrição arteriolar, 410
e depressão no sistema nervoso central, 413
e falência cardíaca, 412, 412f
e pressão sanguínea, 408, 410f
e prostaglandinas, 577, 579f
e sistema fagocítico mononuclear, 413
e vasopressina, 411, 412f
mecanismos compensatórios, 409-411, 410f, 411f, 412f
mecanismos decompensatórios, 411-412, 412f
reflexos quimiorreceptores e, 410
respostas à, 409-413, 410f, 411f, 412f
vasoconstritores endógenos e, 411, 412f
Hepatesplenomegalia, 677
Hepatite esteatótica não-alcoólica, 677
Hepatócito, 547, 548, 548t, 550
Hérnia diafragmática congênita, 428
Herpes-zoster, 110
HETE. *Ver* Ácido hidroxieicosatetraenoico
Hexametônio, 221
Hexocinase, 670-671, 672f
Hexosaminas, 698

Hgb. *Ver* Hemoglobina
Hialuronidase da membrana, 781
Hiato aniônico na urina, 647
Hibernação miocárdica, 358
Hidráulico, 331-332, 332f
Hidrocefalia, 63
Hidrocéfalo, 63
Hidrocortisona, regulação da performance miocárdica, 382
Hidrogênio
como secreção GI, 502
e balanço ácido básico, 468
e barreira hematoencefálica, 362
e hemorragia, 412
e rins, 561, 564
no suco gástrico, 511
secreção de, 642-645, 644t
β-hidroxibutirato, 673, 673f
11β-Hidroxiesteroide diidrogenase tipo 2, 751
Hidroxiesteroide diidrogenase, 751
Hidroxilase de éster de colesterol, 749
21-hidroxilase, 762
5-hidroxitestosterona, 659t
5-hidroxitriptamina, 537
Hiperaldosteronismo, 615
Hipercalcemia, 630, 633, 634t, 701, 710
Hipercalcemia da malignidade, 703
Hipercalcemia familiar benigna hipocalciúrica, 703
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar, 634
Hipercalciúria, 710
Hipercalemia, 27, 621, 624, 625, 626
Hipercalemia crônica, 626
Hipercapnia, 448, 456, 458. *Ver também* Dióxido de carbono
Hipercapnia; hipocapnia
bicarbonato e transporte de, 467, 467f
como ácido volátil, 640
como regulador ventilatório, 471-472, 472f
curva de dissociação de oxihemoglobina, 465, 464f
e anidrases carbônicas, 641
e barreira hêmato-encefálica, 474, 474f
e difusão de gás, 461-463, 462f, 463f
e hipoventilação, 458
e limitação da perfusão, 462-463
e limitação por difusão, 463
e metabolismo de glicose, 467
equação alveolar do,447
no fluido cerebroespinal, 474
no gás arterial, 448
no sangue arterial, 417t
performance miocárdica e, 384
transporte, 467, 467f
Hipercolesterolemia
autossômica recessiva, 679
familiar, 679
Hipercolticolismo, 720
Hipercorticolismo terciário, 720
Hiperemia
funcional, 364
reativa, 357, 360, 385-386, 386f
Hiperextensão exagerada, 172
Hiperfagia, 227
Hiperfosfatemia, 701
Hipermetropia, 125
Hiperosmolaridade, 598
Hiperparatireoidismo, 635, 703, 710
Hiperplasia supra-renal congênita, 759, 796
Hiperplasia supra-renal lipoide congênita, 796
Hiperplasia, muscular, 249
Hiperprolactinemia, 801
Hipersensibilidade de desnervação, 359
Hipersensibilidade visceral, 540
Hipertensão
camada de vaso subendotelial na, 335
curva de pressão arterial-volume na, 340
e aldosterona, 759
e doença renal, 562
e produção de óxido nítrico, 578
essencial, 400
fármacos, e reflexo de postura, 344
Hipertermia maligna, 241
Hipertireoidismo, 391, 742
Hipertônico, 15
Hipertrigliceridemia, 677
Hipertrigliceridemia familiar, 677
Hipertrofia compensatória, 282
Hipertrofia concêntrica ventricular esquerda, 265, 266
Hipertrofia familiar cardiomiopática, 259
Hipertrofia, muscular, 249
Hiperventilação, 375, 376f, 448f, 468
Hiperventilação pulmonar, 375, 376f
Hipervolemia, e pressão sanguínea, 396
Hipoalbuminemia, 632
Hipoaldosteronismo, 615
Hipoblasto, 795f
Hipocalcemia, 630, 634t, 701
Hipocalemia, 27, 621, 626
Hipocalemia autossômica dominante, 634
Hipocalemia crônica, 626
Hipocampo, 59f
Hipocapnia, 448. *Ver também* Dióxido de carbono
Hipocolesterolemia, 678
Hipofisectomia, 714, 726
Hipoglicemia, 669
Hipogonadismo hipogonadotrófico terciário, 721
Hipogonadismo, 796
Hipoinsulinemia relativa, 691
Hipomagnesemia-hipercalcemia, 633
Hiponatremia, 601, 603-604
Hipoparatireoidismo, 632
Hiposmolaridade, 598
Hipotálamo, 59f
anatomia do, 713f
como centro autonômico, 226, 225f
controle da freqüência cardíaca, 373
e fluxo sanguíneo, 390
e leptina, 696
e respiração, 424, 425f
e ritmo circadiano, 659
e temperatura corporal, 226
funções do, 60t
hormônios secretados pelo, 659t
núcleo do, 226, 225f
secreção do hormônio antidiurético e, 600f
Hipotensão ortostática, 344
Hipotermia, 227
Hipotireoidismo, 382, 739
Hipotonia, 181
Hipotônico, 15
Hipoventilação alveolar, 458
Hipoventilação, 448, 448f, 458, 478
Hipoventilação alveolar central, 478
Hipovolemia, e pressão do sangue, 396
Hipoxemia, 455, 456, 457-458
Hipoxemia arterial, 456, 457-458
Hipóxia
anêmica, 466, 466f
circulatória, 466, 466t
definição de, 456
e anormalidades na difusão, 458
e metabolismo, 640
e performance miocárdica, 384
e potássio cerebral, 56
estagnada, 466, 466t
hipóxica, 466, 466t
histotóxica, 466, 466t

na gravidez, 367
tecido, 466, 466t
tipos de, 466, 466t
Histamina
como amina biogênica, 95
e células tipo enterocromafins, 494
e estimulação das células principais, 511t
e filtração glomerular, 579
e resistência das vias aéreas, 439
e secreção gástrica, 514, 515f
Histidina, e ácido hidroclórico, 640
Histona deacetilase, 266
Homeostasia
amônia, 557, 557f
cálcio, 630-634, 631f,632f, 633f
e sistema nervoso autônomo, 217
fosfato, 634, 635f
manutenção celular da, 25-29, 25f, 26f, 27f, 28f, 29f
metabólica
hormônios na, 681-685, 681f, 682f, 683f, 684f
resultado da, 685-689, 686f, 687f, 688f, 690f
potássio, 621, 622f
Homúnculo motor, 175
Homúnculo sensorial, 113
Hormônio (s) da tireoide
ciclagem, 737t
comoligante, 38t
e hormônio estimulante da oitireoide, 741
e osso, 739
e regulação da perfomance miocárdica, 383
e sistema cardiovascular,737,737f
e sistema nervoso, 739
e sistema respiratório, 738
efeitos do, 736-739,737f, 741f
mecanismo de ação, 739, 741f
metabolismo do, 733-737
produção do, 731-733, 734f, 735f
resistência ao, 742
secreção do, 733, 735f, 737f
síntese do, 732, 735f
transporte do, 733-737
Hormônio adrenocorticoprópico
como corticotrófico, 719
da glândula hipófise, 659t
deficiência, 716
e colesterol, 757
e cortisol, 757, 757f
e função imune, 228
e parturiente, 799
padrão diurno do, 720f
secreção de, 719
Hormônio antidiurético (HAD)
ação nos rins, 600-602, 602f
composição do, 598
controle hemodinâmico da secreção, 599-600, 600f
controle osmótico da secreção, 599, 600f
cortisol e, 754
e controle do volume, 613t, 616
e distúrbios no balanço hídrico, 29
e hemorragia, 411, 412f
e hipotálamo, 659t
e osmolaridade da urina, 597-598, 599f
e secreção de potássio, 627
e sede, 602-603
liberação inadequada de, 601
secreção de, 598-600, 600f
síntese de, 711, 714, 715f
Hormônio antimülleriano, 670t, 769
Hormônio concentrador de melanina, 698
Hormônio de crescimento
ações do, 726, 726f
como hormônio do estresse, 725
da glândula hipófise, 659t
deficiência, 727
e crescimento, 726-728
e homeostasia do fosfato, 636
e nanismo, 727
e obesidade, 725
secreção do, 725
visão global, 723-728, 725f, 726f, 727f, 728f
Hormônios de liberação, 658
Hormônio estimulante da tireoide, 659t, 716t, 720, 741
Hormônio estimulante de melanócito, 699, 697f
Hormônio folículo estimulante, 659t, 662, 721, 724f, 768, 791f
Hormônio liberador de corticotropina
e cortisol, 756
e função imune, 228
e hipotálamo, 659t
e parto, 799
secreção de, 721f
Hormônio liberador de gonadotrofina
e células de Leydig, 772, 772f
e ciclo menstrual, 782
e hipotálamo, 659t
níveis de, 724f
papel do, 722-723, 723f, 724f
Hormônio liberador de pró-corticotropina, 716t, 719
Hormônio liberador de tireotropina, 659t, 721
Hormônio liberador do hormônio de crescimento, 659t, 725f
Hormônio luteinizante, 659t, 662, 721, 724f
e espermatogênese, 773
e testículos, 772, 772f
Hormônio paratireoide
das glândulas paratireoides, 662
e amoniagênese, 646-647
e excreção de cálcio, 633
e excreção de fosfato, 635
e hipocalemia, 709
e osso, 708
e reabsorção de cálcio, 631, 632f
e regulação de cálcio, 70-703, 702f, 703f
e secreção de hidrogênio, 644
secreção de, 701-703, 703f
Hormônio(s). *Ver também Hormônios específicos*
classificação do, 660
como moléculas de sinalização, 35
e regulação da performance miocárdica, 381-383
na homeostasia metabólica, 681-685, 681f, 682f, 683f, 684f, 685f
natureza química do, 659-665, 660f, 661f, 663f, 663t, 664f, 665f
no sistema endócrino, 657, 659t
no trato GI, 494
regulação de cloreto de sódio e reabsorção de absorção , 592t
respostas celulares ao, 665-666
transporte via circulação, 665
Hormônios adrenomedulares e regulação da *performance* miocárdica, 382
Hormônios autócrinos, 35
Hormônios calciotrópicos, 701
Hormônios da hipófise anterior, 711
Hormônios da hipófise, e atividade cardíaca, 382
Hormônios de proteína, 660-661, 661f
Hormônios diabetogênicos, 726
Hormônios do estresse, 725
Hormônios endócrinos pancreáticos, 681-682, 681f
Hormônios esteroidais gonádicos, 709
Hormônios esteroides, 35, 41f, 662-664, 663f, 663t, 664f
Hormônios esteroioides adrenais, 709

Hormônios glicoprotéicos da hipófise, 716t, 721, 721f
Hormônios hiperglicemiante, 725
Hormônios hipotalâmicos liberadores, 717
Hormônios lipolíticos, 726
Hormônios parácrinos, 35
Hormônios peptídeos, 660, 661f
Hormônios protéicos anabólicos, 726
Hormônios suprarrenais e regulação da *performance* miocárdica, 382
Hormônios trópicos da hipófise, 717
Hormônios tróficos, 658, 717
HPL. *Ver* Lactogênio placentário humano
HRC. *Ver* Proteína ligante de cálcio rica em histidina
Humor aquoso, 123
Humor vítreo, 123, 124f

I

Ibuprofeno, 577
ICMS. *Ver* Microestimulação intracortical
Icterícia, 555
IFR. *Ver* Filtração glomerular
IgA. *Ver* Imunoglobulina A
IgE. *Ver* Imunoglobulina E
IGF-1. *Ver* Fator de crescimento tipo insulina do tipo 1
IGFBPs. *Ver* Proteínas ligantes de fator de crescimento tipo insulina
Íleo, 517
Íleo, no trato GI, 491, 492f
Ilhotas de Langerhans
  fluxo sanguíneo para, 681
  na homeostasia metabólica, 681-682, 681f
Impactação, nas passagens nasais, 483
Implantação ectópica, 796
Implantação, do embrião, 793-794, 795f
Imunoglobulina A
  deficiência, 485
  no pulmão, 484-485, 486f
Imunoglobulina E, nas doenças alérgicas, 485, 487, 488f
Imunoglobulina estimulante da tireoide, 742
Imunossupressão, e cortisol, 755
Inalação de sílica, 487
Inativação da voltagem, e potencial de ação, 71
Inco, 138, 140f
Índice de massa corporal, 696-697, 697f, 699
Inervação
  da face, 110
  da pele, 107-109, 108f
  do aparato vestibular, 147
  do cólon, 539
  do corpo, 109-110, 110f
  do rim, 568
  do sistema respiratório, 422-424, 423f, 424f
  dos corpúsculos de tato, 149, 151f
  dos músculos esqueléticos, 249
  dos músculos oculares, 123
  neural intrínseca, 799
  recíproca, 162
Infarto miocárdico, e pressão sanguínea, 396
Infecção do trato urinário, e doença renal, 562
Infundíbulo, 711, 784, 785f
Ingestão de água, 227-228, 227f, 601-602, 603-604
Ingestão de alimento
  como gasto de energia, 669
  fase cefálica da resposta a, 501-506, 502f, 504f, 505f, 506f
  fase esofágico da resposta a, 506, 507f
  regulação da, 227
Inibição pré-sináptica, 92, 93f
Inibidor de dissociação Rho-GDP, 277, 278f
Inibidores da ECA. *Ver* Inibidores da enzima conversora de angiotensina
Inibidores da enzima conversora de angiotensina, 280-281, 579, 593, 621
Inibidores de COX2, 46
Inibidores teciduais de metaloproteinases, 794
Inibina A, 783
Inibina B, 779
Inibina, 670t, 722, 769
Inositol 1,4,5-trifosfato, 45, 43f
Inotropia, positiva, 263, 321
Inotropismo positivo, 263, 321
Insensibilidade à insulina, 726
Insônia, 208
InsP3. *Ver* Inositol 1,4,5-trifosfato
Inspiração, 472-474, 473f. *Ver também* Respiração; Ventilação
Insuficiência adrenocortical, 383. *Ver também* Doença de Addison
Insuficiência aórtica, 324
Insuficiência cardíaca congestiva
  crônica, 378
  e volume do líquido extracelular, 611
  retenção de cloreto de sódio na, 374
  sons cardíacos na, 324
Insuficiência mitral, 324
Insuficiência adrenal secundária, 716
Insuficiência ventricular esquerda aguda, 401
Insulina
  como ligante, 38t
  e armazenamento de glicose, 686-689, 687f, 688f
  e atividade cardíaca, 382
  e ilhotas de Langerhans, 659t
  e regulação de potássio, 622, 623f
  e síntese protéica, 690
  e utilização de glicose, 689, 690f
  estrutura da, 682, 682f
  fase inicial de liberação da, 683
  fase tardia da liberação da, 683
  na homeostasia metabólica, 681-682, 681f
  resistência, 799, 798f
  secreção de, 682-683, 682f
  síntese da, 682-683, 682f
Tremor de intenção , 181
Intensidade das trocas respiratórias, 466
Intensidade de filtração glomerular
  autorregulação, 522, 576
  e adenosina, 578
  e angiotensina II, 576, 577, 579f
  e bradicinina, 577t
  e creatinina, 571, 571f, 572f
  e depuração renal, 571
  e doença renal, 561, 571, 574
  e dopamina, 579, 579f
  e endotelina, 577t, 578
  e excreção de cloreto de sódio, 618
  e feedback tubuloglomerular, 574-575, 575f
  e fluxo sanguíneo renal, 574-576, 575f, 576f
  e forças de Starling, 574, 573f
  e nervos simpáticos, 576
  e norepinefrina, 577
  e óxido nítrico, 577t, 578
  e peptídeos natriuréticos, 577t, 578
  e prostaglandinas, 577t, 577
  e sensor de volume, 612
  e trifosfato de adenosina, 579
  medida da, 571
  regulação da, 576-580, 577t, 578f, 579f, 580f
  significado da, 570
  valores normais, 571
Intensidade, do estímulo, 79
Interação actina-miosina, 240, 241f
Interações biaurais, 144

Interações pulmão-parede do tórax, 434-435, 437f
Interações sinápticas, retinianas, 131
Intercostais externos, na respiração, 424, 426f
Interneurônios retinianos, 123
Interrupção meiótica, 779, 778f
Interstício medular, 607t, 608
Intervalo acoplado, 314
Intervalo PR, 311, 311f
Intervalo ST, 311, 311f
Intestinos. *Ver também* Cólon; Trato gastrointestinal
  delgado
    absorção de glicose no, 15
    regulação de cálcio pelo, 705-707, 706t
  e impulso nervoso autonômico, 222t
  hormônios secretados pelos, 659t
Intolerância à glicose, 677
Intolerância à lactose, 528
Introito vaginal, 785f
Iodeto, absorção radioativa, 736
Iodotironinas, 35, 664, 731, 733, 734f, 735f, 737f
IPSPs. *Ver* Potenciais pós-sinápticos inibitórios
Íris, 123, 124f, 222t
Isoformas inativantes do 17β-HSD, 789
Isomaltase, 527
Isosmótico, 15
Isotônico, 15
Isquemia cerebral, 392
Isquemia miocárdica, 358
Istmos
  das glândulas gástricas, 509, 510f
  das trompas da falópio, 784, 785f
  do giro cingulado, 202f

J

Janela redonda, 140f
Jejum
  como fase metabólica, 669
  transição para o estado de, 686-689, 687f, 688f
Jejuno, no trato GI, 491, 492f
Junção ampola-istmo, 784, 785f
Junção gastroduodenal, 518, 519f
Junção retrossigmoide, 539, 539f
Junções aderentes, 30, 30f
  no músculo liso, 271, 271f
Junções comunicantes, 30
  e sinapses elétricas, 81, 82f
  entre o oócito e o folículo, 777
  na comunicação célula-a-célula, 38
  nas células musculares lisas, 270-271, 271f
Junções neuromusculares, 157
Junções oclusivas, 30, 30f
Juntina, 238, 240f

K

K. *Ver* Potássio

L

Labirinto vestibular, 146-147, 147f, 148f
Lactação, 800, 800f
Lactase, 527
Lactato
  absorção cardíaca do, 328
  na síntese de glicose, 680, 680f
Lactoferrina, 482
Lactogênio placentário humano, 723, 797, 796f
Lactotropo, 728-729
Lacuna, 787, 786f
Lago venoso, 787, 786f
Lâmina cribriforme, 152, 153f, 417
Lâmina espiral, 140f
Lâmina porta, 492
Lâmina própria, 493
Lâmina terminal, 202f
Laringe, estruturas da, 417-418, 418f
Laringofaringe, 418f
LCAT. *Ver* Aciltransferase lectina-colesterol
LCE. *Ver* Fluido cerebrospinal (ou CSF)
LDLs. *Ver* Lipoproteínas de baixa densidade
Lei da conservação da massa, 326
Lei de Boyle dos gases, 433, 446
Lei de Dalton, 446
Lei de Fick da difusão de gás, 461, 462f
Lei de Frank-Starling do coração, 263, 265f, 318
Lei de Graham, 461
Lei de Henry, 446
Lei de ohm, 25, 332
Lei de Poiseuille, 332, 332f
Lei de Starling. *Ver* Lei de Frank-Starling do coração
Lei de Van't Hoff, 15
Leito capilar pulmonar, 421-422, 422f
Leptina
  e armazenamento de energia, 696
  e tecido adiposo, 659t, 695-698, 697f
  função da, 695-696
  síntese, 696
LES. *Ver* Esfíncter esofagiano inferior
Lesão axônica, 62f, 63
Leucotrienos
  e resistência das vias aéreas, 439
  na sinalização celular, 46
Levonorgesterol, 802
LGN. *Ver* Núcleo geniculado lateral
LH. *Ver* Hormônio luteinizante
Liberação de hormônios inibitórios, 717
Ligamento (s), ovariano largo, 776, 776f
Ligamento largo, 776, 776f
Ligantes. *Ver também* Hormônio(s)
  hormônios como, 665
LIL. *Ver* Líquido intracelular
Limbo, 124f
Estímulo limiar, 77
Limitação do fluxo, 347
Limitada por difusão, 347, 348f, 462-463, 463f
Linfonodos *vs.* tecido linfoide associado a mucosa, 484
Linguagem, e dominância cerebral, 208-209
Língula, 418, 419f
Linha M, 234, 235
Linhas Z, 233
Lipase gástrica, 514
Lipase hepática, 677
Lipase sensível a hormônio, 677, 693
Lipemia retiniada, 676
Lipídios
  absorção de, 531-533
  definição de, 531
  digestão de, 532
  digestão gástrica de, 514
  emulsificação de, 532
  na membrana plasmática, 5-7, 6t, 6f
  reaproveitamento de, 533
  solubilização de, 532
Lipodistrofia, 689
Lipólise, 532
Lipoproteína lipase, 675
Lipoproteínas
  alta densidade, 675, 675f, 675t, 678, 678f
  baixa densidade, 13, 675t, 676, 678
  densidade muito baixa, 675t, 677
Lipotoxicidade, 691
Líquido extracelular
  bicarbonato no, 640
  composição iônica do, 22t
  controle do volume, 610-616, 612t, 613t, 615f

distúrbios nos tampões ácido-base no, 648-649
e balanço no estado estável, 21-22
e células epiteliais, 29-31, 30f
e sistema do tampão bicarbonato, 639, 640
insuficiência cardíaca congestiva e, 611
nas desordens do balanço de água, 27-28
troca de líquido com intracelular, 23-24, 23f
Líquido intersticial, 22, 24
reabsorção do, na hemorragia, 410
Líquido, cerebrospinal
bicarbonato no, 474t
circulação do, 61
constituintes do, 62t
dióxido de carbono no, 474
e plasma, 474
formação do, 61
obstrução do fluxo, 63
pH do, 474t
Lise celular, e regulação de potássio, 623t, 624
Lisina, e ácido hidroclórico, 640
Lisinopril, 593
Lisossomas, 4, 4f
Lisozima, 482
Litíase biliar, 554
Lobo frontal, do cérebro, 58, 58f, 201, 202f
Lobo límbico, 201, 202f
Lobo occiptal, e cérebro, 58, 58f, 201-203, 202f
Lobo parietal, do cérebro, 58, 58f, 59f, 201, 202f
Lobo temporal, do cérebro, 58, 58f, 59f, 202f, 203, 213
Lóbulos, testículo nos, 766f
Locomoção, controle central da, 172-180
LPL. *Ver* Lipoproteína lipase
Lusitropia, positiva, 263
Lusitropismo positivo, 263
Luteinização, 781
Luteólise, 783
Luz visível, 123
LXR. *Ver* Receptor X do fígado

M

Macrófagos alveolares, 486-487
Macronutrientes, 526
Mácula densa, 562, 566f, 568, 575, 576f, 613
Mácula lútea, 126
Mácula sacular, 147, 149f
Mácula utricular, 147, 149f
Magnésio, na urina, 582t
Mal súbito, 24
MALT. *Ver* Tecido linfoide associado a mucosa
Mamogênese, 800, 800f
Manobra de Müller, 404
Manobra de Valsalva, 405
MAO. *Ver* Monoamina oxidase
Mapa retinotópico, 79
Mapa somatotópico, 79
Mapa tonotópico, 79, 144, 335f
Maquinaria contrátil miocárdica, 320-321, 320f
Marcapasso ectópico, 306
Marcha jacksoniana, 209
Maré vermelha, 71
Martelo, 139, 140f
Mascaramento auditivo, 146
Massa periaquedutal, 59f
Mastigação, e respiração, 418
Mastigação, funções da, 497t
Matriz mesângica, 567f, 567
Maturação, e hormônio da tireoide, 739
MC2R. *Ver* Receptor 2 de melanocrotina
MCH. *Ver* Hormônio concentrador de melanina
M-CSF. *Ver* Fator estimulador de colônia de monócito
MDR3. *Ver* Proteína 3 resistente a multidrogas
Mecanismo anal de amostragem, 543
Mecanismo de *feedback* tubuloglomerular, 566f, 568, 575, 575f, 576, 613
Mecanismo de Frank-Starling, 377-378, 378f
Mecanismo miogênico, 574, 576
Mecanismos de contração, no músculo cardíaco, 261
Mecanismos iônicos da secreção salivar, 504, 505f
Mecanorreceptores, 76, 78f
pulmonares, 471, 476, 476t
Medida ascultatória da pressão sanguínea, 342f, 341
Medida da água renal do processamento, 609
Medida da função renal, 569-572, 571f, 571f
Medula, 60t
renal, 562, 563f
supra-renal, 745-749, 747f, 748f, 749f
Medula espinal
corno ventral da, 168, 169f, 237
funções da, 60t
organização, 157-158
substância cinzenta da, 116
vias motores descendentes na, 168-172, 170f
MEF2. *Ver* Fator 2 de aumento dos miócito
Megalina, 587
Melatonina, e glândula pineal, 659, 659t
Membrana basal glomerular, 566f, 566, 567f, 569f, 568
aparato justaglomerular 568
Membrana basilar, 139, 140f, 142
Membrana basolateral, 31
Membrana de Reissner, 140f, 141
Membrana limitante interna, 125f, 126
Membrana limítrofe externa, 125f, 126
Membrana otolítica, 147
Membrana pial, 474
Membrana plasmática, 3, 5-7, 6f, 6t
Membrana tectorial, 140f, 141
Membrana timpânica, 139, 140f
Membranas aracnoioides, 474
Membranas tubulovesiculares, 511, 512f
Membro líder, 312-313, 311f, 313f
Memória, 213, 212f
Menangioma do sulco olfatório, 154
Menangioma, 57
Menopausa
idade de início, 779
visão global, 801
Mensageiros intracelulares, 666
Meromiosina, 257
Mesângio, 567f, 567
Mesencéfalo, 58
Mesencéfalo, 58, 59f, 60t
Metabolismo
armazenamento de energia e, 673-679, 673f, 674f, 675f, 675t, 676f, 678f
da aldosterona, 760
da glicose, e produção de dióxido de carbono, 467
de catecolaminas, 749, 749f
do cortisol, 749-751
doença de Graves, 290
dos androgênios, 772
dos hormônios da tireoide, 733-737
e carboidratos no diabetes melito, 640
e circulação coronariana, 356-357, 357f

e diabetes melito, 690
e fluxo sanguíneo muscular esquelético, 361, 361f
e glândulas salivares, 503
e hipóxia, 640
e hormônio da tireoide, 738
e transporte axônico, 55, 55f
exercícios e, 669, 693-695, 694f
fase absortiva do, 669
fase de jejum e, 669, 693
fase digestiva do, 669
fase interdigestiva do, 669, 693
fase pós-absortiva do, 669
glicogênio no, 673, 673f
hepático, 693, 694f
homeostasia do
hormônios na, 680-685, 681f, 682f, 683f, 684f, 685f
resultado da, 685-690, 686f, 687f, 688f, 690f
leptina e, 696
músculo cardíaco, 265
músculo liso, 279
no fígado, 547
primeira passagem, 547-548
pulmões e, 483
revisão do, 670f
transição do estado de jejum para a alimento, 686-690, 687f, 688f
triglicerídeos no, 673, 674f, 675f, 675t
Metabolismo, no repouso, 669
Metacronismo, 483
Metaloproteinases, inibidores teciduais das, 794
Metanefrina, 749
Metarteríolas, 344
Metionina, 640
Miastenia grave, 94, 427
Microcirculação pulmonar, 452
Microestimulação intracortical, 175
Microflora, colônica, 542-543, 543t
Microglia, 56
Microneurografia, 107
Microtúbulos, 5
Microvilosidades, 30, 30f
Mielina
distúrbios envolvendo, 76
e axônio, 56, 57f
e distúrbios no balanço hídrico, 28
e potencial de ação, 74-76, 74f, 76f
Mieloarquitetônica, 181
Mifepristona, 802
Mineralocorticoides, 38t, 663, 663t
Miofibrilas, 233-237, 235f
Mioglobina, 243
Miométrio
hipertrofia do, 282-283
na anatomia uterina, 785, 786f
regulação hormonal do, 788
Miopia, 125
Miosina fosfatase, 275, 277
Miosina, 233, 235, 237f, 240-242, 241f
MIT. *Ver* Monoiodotirosina
Mitocôndria, 3
MLCK. *Ver* Miosina cinase de cadeia leve
Modalidade sensorial, 78
Modelo do mosaico fluido, 5
Modelo do sistema de duas bombas, 400-401, 401f, 403f
Modíolos, 139
Moduladores do comportamento alimentar, 699, 697f
Moduladores seletivos do receptor de estrogênio, 787f
Molécula receptora, 77
Moléculas de sinalização, 35, 36f
Monoamina oxidase, 749, 749f
Monoiodotirosina, 733, 735f
Monóxido de carbono
como neurotransmissor, 98
e carboxihemoglobina, 465f
e difusão de gás, 461-463, 462f, 463f
e hemoglobina, 462, 463
Monte do púbis, 785f, 789
Morte cerebral, 209
Morte súbita. *Ver* Síndrome da morte infantil súbita
Motilidade
colônica, 538-540, 538f, 539f
gástrica, 518, 518t, 519f
gastrointestinal, 516-518, 517f
no intestino delgado, 535-536, 536f
Motilina, secreção de, pelos intestinos, 659t
Movimentos rápidos dos olhos no sono, 2008
Movimento rápido dos olhos, 192, 196
Movimento transepitelial de água, 32, 33f
Movimento vascular, 345
MP. *Ver* Miosina fosfatase
MPS. *Ver* Sistema fagocítico mononuclear
MSH. *Ver* Hormônio estimulante dos melanócito
MTP. *Ver* Proteína de transporte microssônico
Mucina, 502
Mucinas gástricas, 512, 513f
Muco
células reguladores da produção de, 426, 481-482
no estômago, 515, 516f
nos pulmões, 426
secreção gástrica de, 512, 513f
Muco cervical, 788-789
Mucosa gástrica, 509, 510f
Mucosa olfativa, 152, 153f
Multiplicação por contracorrente, 606, 606f
MuRF2. *Ver* Ubiquitina ligase
Músculo branquial, 222t
Músculo cardíaco
acoplamento excitação-contração no, 260-261, 260f, 318-320
cálcio e, 260-261, 260f, 262f, 263f, 264f, 318-320
capilares no, 319
como sincício, 319
concentrações iônicas no, 294t
controle da atividade, 260-262, 260f, 262f
estiramento no, 259f, 263-265, 265f, 266f
força da contração no, 262-265, 262f, 264f, 265f, 266f
hipertrofia, 265-267
mecanismo da contração no, 261
metabolismo, 265
mitocôndria no, 319
organização das células, 257-259, 258f, 259f
pós-carga e, 320, 320f, 377-378
pré-carga e, 320, 320f, 377-378
relaxamento do, 259, 261-262
vs. Esquelético, 261
Músculo ciliar, 222t
Músculo de contração lenta, 242-243, 243f, 244t
Músculo de contração rápida, 242-243, 243f
Músculo detrusor, 225
Músculo escaleno, na respiração, 425, 426f
Músculo estriado, 233
Músculo liso fásico, 269
Músculo liso tônico, 269
Músculo liso
aparato contrátil, 272-273, 272f
células no, 271f, 272, 273f
citoesqueleto das células, 272f, 273-274
concentração de cálcio no, 277-282, 279f, 281f

contato célula-a-célula no, 270-271, 271f, 272f
controle da atividade, 274, 274f
desenvolvimento, 282, 282f
e aterosclerose, 283
estrutura das células, 269-273, 270f, 271f, 272f, 273f
fásico vs. tônico, 277
fásico, 269
filamentos do, 272, 273f
funções secretórias do, 283, 282f
funções sintéticas do, 283
gastrointestinal, 515-516, 517f
hipertrofia, 282-283, 282f
inervação do, 275-276, 275f
junções no, 271, 271f
membranas no, 271f, 271-272, 273f
metabolismo, 279
multiunidade, 269
na fase esofágica da digestão, 506, 507f
propriedades biofísicas do, 284-286, 284f, 285f
regulação contrátil, 276-277, 277f, 278f
relação estiramento-tensão no, 284, 284f
relação força-velocidade no, 284-286, 285f
revisão do, 269, 270f
tônico, 269
unitário simples, 269
Músculo puborretal, 543
Músculo(s). Ver também músculos individuais
atrofia do, 249
cardíaco
colônico, 538-540, 538f, 539f
acoplamento excitação-contração no, 260-261, 260f, 318-320
cálcio e, 260-261, 260f, 262f, 263f, 264f, 318-320
capilares no, 319
como sincício, 319
concentração iônica no, 294t
controle da atividade, 260-262, 260f, 262f
estiramento no, 259,259f, 264-265, 265f, 266f
força de contração no, 262-265, 262f, 264f, 265f, 266f
hipertrofia, 265, 267
mecanismo de contração no, 261
metabolismo, 265
mitocôndrias no, 319
organização das células, 257-260, 258f, 259f
pós-carga e, 320, 320f, 377-378
pré-carga e, 320, 320f, 377-378
relaxamento do, 260f, 261-262
vs. esquelético, 261
da respiração, 425, 426f
e hormônio de crescimento, 726f
e testosterona, 249-250
eficiência de energia e, 242
esquelético
acoplamento excitação-contração no, 237-241, 239f, 240f
barorreceptores no, 361, 361f
circulação no, 361, 361f
controle do, 237-243, 238f, 239f, 241f, 241f, 242f, 243f
crescimento do, 248-250, 249f
desenvolvimento do, 248-250, 249f
e ácidos graxos, 247
e carboidratos, 247
e creatininafosfato, 246
e débito de oxigênio, 247, 247f
e exercício, 252, 252t
e hormônio da tireoide, 737
fadiga do, 247
feridas nos, 252
inervação do, 250
modulação da força no, 244-246, 245f, 246f
organização do, 233-237, 244f, 235f, 236f, 237f
ponto de inserção do, 233
ponto de origem do, 233
propriedades biofísicas do, 252-254, 253f
regulação do fluxo sanguíneo para, 390
relação estiramento-tensão no, 252, 253f
relação força-velocidade no, 252-253, 253f
tipos de, 242-243, 243f, 244t
tônus, 246
trifosfato de adenosina no, 246
utilização de glicose pelo, 688-689, 690f
vs. cardíaco, 261
estriado, 233
extensor, 233, 234f
flexor, 233, 234f
liso
aparato contrátil, 272-273, 272f
células no, 271f, 271-272, 273f
citoesqueleto das células, 272f, 273-274
concentração de cálcio no, 280-282, 279f, 281f
contato célula-a-célula no, 270-271, 271f, 272f
controle da atividade, 274, 274f
desenvolvimento, 272, 273f
e aterosclerose, 283
estrutura das células, 269-273, 270f, 271f, 272f, 273f
fásico vs. tônico, 277
fásico, 269
filamentos do, 272, 273f
funções secretoras, do 283, 282f
funções sintéticas do, 283
gastrointestinal, 516, 517f
hipertrofia, 282-283, 282f
inervação do, 275, 275f
junções no, 271, 271f
membranas no, 271f, 271-272, 273f
metabolismo, 280
multiunitário, 269
propriedades biofísicas do, 283-284, 284f, 285f
regulação da contração, 276-277, 277f, 278f
relação comprimento-tensão no, 283, 284f
relação força-velocidade no, 284, 285f
tônico, 269
unitário simples, 269
visão global, 269, 270f
no trato GI, 493
ocular, 123
papilar, 323f
tipos de, 233
vasculatura do, no exercício, 406
Músculos intercostais, 426f
na respiração, 424-425, 426f
receptores somáticos nos, 475
Músculos oblíquos externos, na respiração, 425
Músculos oblíquos internos, na respiração, 425
Músculos oblíquos, na respiração, 425, 426f

N

N_2. *Ver* Nitrogênio
Na^+,K^+-ATPase. *Ver* Sódio potássio-ATPase

Na^+. *Ver* Sódio
N-acetiltransferase, 659
NaCl. *Ver* Cloreto de sódio
NADH. *Ver* Nicotinamida adenina dinucleotídeo
Nanismo
  e hormônio de crescimento, 727
  pan-hipopituitária, 727
  psicossocial, 713
Narcolepsia, 208
Narinas, 417
Nariz
  interior do, 417
  volume do, 417
Nasofaringe, 418f
Natriurese, 610
NCX. *Ver* Trocador sódio/cálcio
Nebulina, 235
Nefrina, 567, 569f, 570f
Nefrolitíase, 562, 710
Nefrolitíase ligada ao X, 583t
Néfron, 563f. *Ver também* Rim
  diluição e concentração da urina e, 605f
  justaglomerular, 563f, 564
  manipulação de sódio no, 617
  reabsorção de bicarbonato ao longo do, 641-642, 642f, 643f
  reabsorção no túbulo proximal, 581-588, 584f, 585f, 586f, 586t, 588f, 589f
  superficial, 563f, 564
  transporte de cálcio ao longo do, 632, 632f, 633f
  transporte de cloreto de sódio ao longo do, 585t
  transporte de fosfato ao longo do, 635, 636f
  ultraestrutura do, 562-565, 563f, 564f, 565f
Negligência cortical, 213
Neocórtex, 203, 204f
NEPH-2, 570f
Nervo (s)
  auditivo, 140f
  corda do tímpano, 151f
  dorsal, 775f
  esplâncnico, 218f, 218
  facial, 140f, 149, 151f, 218f
  frênico
    e respiração, 471
    na inervação do pulmão, 423f
  glossofaríngeo, 218f
    e barorreceptores arteriais, 388, 388f
    e botão gustativo, 149, 151f
    e secreção salivar, 503
  hipogástrico, 225f
  intercostal, e respiração, 425
  pélvico, no trato Gi, 496
  pudendo, 539, 774
  vago
    como via parassimpática, 218f
    e barorreceptores arteriais, 388, 388f
    e botão gustativo, 149, 151f
    e circulação coronariana, 357
    e inervação do pulmão, 422-424, 423f, 424f
    e resistência das vias aéreas, 439
    e ritmo cardíaco, 371
    e secreção gástrica, 512-513
    no trato gi, 496
  vestibular, 140f
  vestíbulo-coclear, 142-143, 145f
Neuralgia trigeminal, 117
Neuroblastoma, 57
Neurocirurgia, e edema, 24
Neurofisina I, 711, 714f
Neurofisina II, 711, 714f
Neuroglia, 53, 55-57, 56f, 57f
Neuroipófise, 711
Neuroma acústico, 57, 143, 146f
Neurônios do trato espinorreticular, 117
Neurônios espinhais aferentes, 496
Neurônios hipotalâmicos neuroendócrinos, 658
Neurônios motores
  a, 237
  somático, 157-158
Neurônios pós-ganglionares parassimpáticos, 222t, 223
Neurônios simpáticos pré-gangliônicos
Neurônios, 53-54, 54f
Neuropatia, e desordens metabólicas, 698
Neuropeptídeo Y, 697, 697f
Neuropeptídeos, 97-98, 97t
Neurotransmissores, 83f. *Ver também* Sinapses químicas; *neurotransmissores específicos*
  aminoácidos como, 94
  como moléculas de sinalização, 35, 38t
  e entrada de cálcio, 84, 85f
  entre neurônios pós-gangliônicos e efetores autonômicos, 221, 222t, 223t
  gás, 98, 101
  não-peptídeo vs. peptídeo, 84t
  natureza quantal dos, 85
  no gânglio autonômico, 221
  peptídeo, 97-98, 97t
  pequenas moléculas, 93-96, 96f
  purinas como, 96-97
  receptores para, 98-99, 100f
  vesículas, 85-86
NFAT. *Ver* Fator nuclear de células T ativadas
NGF. *Ver* Fator de crescimento de nervo
Nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidase, 733
Nicotinamida adenina dinucleotídeo, na síntese de adenosina trifosfato, 672, 672f, 676, 676f
Nistagmo, 148, 192-193
Nitrogênio
  no ar, 446
  teste da respiração única de nitrogênio, 449, 450f
Nível de pressão do som, 138
NO. *Ver* Óxido nítrico
Nociceptor, 79, 114-116, 114f, 116f, 116t, 220
Nodo atrioventricular, 260, 293
Nodo sinoatrial, 222t, 260, 293, 304f, 305f
Nódulos de Ranvier, 56, 57f, 74, 75f, 75
Nódulos tireóideos, 736
Norepinefrina
  como amina biogênica, 95
  como catecolamina, 662, 663f
  conversão a epinefrina, 746
  e anastomose atrioventricular, 359-360
  e atividade cardíaca, 263
  e atividade do músculo liso, 276t
  e filtração glomerular, 576
  e fluxo sanguíneo, 388
  e glândula supra-renal, 659t
  e glândulas salivares, 505
  e inervação do pulmão, 423-424
  feocromocitoma e, 751
  fibra adrenérgica e, 569
  na homeostasia metabólica, 685, 686f
  no exercício, 407
Normovolemia, e pressão sanguínea, 396
NPY. *Ver* Neuropeptídeo Y
NRPH-1, 567, 569f, 570f
NSAIDs. *Ver* Fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais
NTS. *Ver* Núcleo do trato solitário
Núcleo ambíguo, 220

Núcleo caudado, 59f, 187, 188f
Núcleo cerebelar, 186-187, 187f
Núcleo cuneiforme externo, 106f
Núcleo cuneiforme, 106f
Núcleo de Edinger-Westfal, 138, 220
Núcleo de Onuf, 225
Núcleo do trato solitário, 149, 388, 388f, 472, 473, 496
Núcleo dorsal, 106f
Núcleo geniculado, 144
Núcleo geniculado lateral, 123,134, 135
Núcleo geniculado medial, 144
Núcleo grácil, 106f
Núcleo lentiforme, 187
Núcleo motor, 157
Núcleo oculomotor, 59f
Núcleo olivar, 144
Núcleo olivar superior, 144
Núcleo óptico acessório, 195
Núcleo para-ambíguo, 472, 473
Núcleo pontino caudal reticular
Núcleo pontino, 59f
Núcleo reticular, 170f
Núcleo reticular paragigantocelular, 170f
Núcleo reticular pontino oral, 170f
Núcleo retroambíguo caudal, 472, 473
Núcleo retrofacial rostral, 472
Núcleo subtalâmico, 187
Núcleo supraquiasmático, 138, 208, 659
Núcleo trigêmico, 59f, 110, 117
Núcleo ventral anterior, 187
Núcleo ventral lateral, 187
Núcleo ventral posterior lateral do tálamo, 112, 112f
Núcleo ventroposterior medial do tálamo, 152
Núcleo vermelho, 59f
Núcleo vestibular, 149
Núcleo vestibular, lateral, 170f
Núcleo Z, 112
Núcleo, das células, 3, 4f
Número de Reynold, 334, 438

O

O_2. *Ver* Oxigênio
Obesidade
  e índice de massa corporal, 696, 697f, 699
  e secreção de hormônio de crescimento, 725
  induzida por dieta, 677
  tratamento cirúrgico da, 522
Ocitocina, 659t
  e lactação, 801, 801f
  e parto, 799
  síntese de, 711
Ocludinas, 30
Oclusão da artéria coronária, 399
Oclusão, 167
Odor, 159
Odorante, como ligante, 38t
Oftalmoscópio, 128
Olfato, 152-154, 153f, 153f
Olhos
  atividade de seguimento pelo, 192, 196-197, 197f
  circuito neural do movimento dos, 195-197, 194f, 196f
  e impulsos nervosos autonômicos, 222t, 224
  estrutura dos, 123-125, 124f
  movimento dos, 191-197
  músculos dos, 123
  na doença de Graves, 742
  no nistagmo, 192
  vergência dos, 192-193, 197
Oligodendróglia, 56, 57f, 75f
Oligodendroma, 56
Onda A, 325
Onda C, 325
Onda P, 311, 311f
Onda T, 311, 311f, 317, 318f
Onda V, 325
Ondas beta, 207, 207f
Ondas de Mayer, 386
Ondas de Traube-Hering, 386
Oócitos primários, 777
cumulus-oóforo, 779
Opacidade córnea, 679
Opioides, 98
Organização cerebelar, 181
Organização do campo receptivo, 131, 132f
Órgão de Corti, 140f, 141, 142
Órgão tendinoso de Golgi, 161, 162f, 246
Órgãos otolíticos, 146-147, 147f, 148-149, 149f, 150f
Orofaringe, 418f
Osmol inefetivo, 17
Osmolalidade. *Ver também* Difusão
  medida da, 23
  plasma, e regulação de potássio, 623-624, 623t
  urina
    e regulação de potássio, 623t
    e secreção do hormônio antidiurético, 599, 600f
    rins e, 56, 600-607, 598t, 599f, 600f, 602f, 605f, 606f
    sede e, 602-603
  vs. Osmolaridade, 15
Osmolaridade, *vs.* Osmolalidade, 15
Osmole efetivo, 17
Osmose, definição de, 15
Osso
  como processador do cálcio, 707
  como tampão ácido-básico, 648-649
  cortisol e, 756
  e estrogênio, 789
  e hormônio da paratireoioide, 708
  e hormônio da tireoioide, 739
  fisiologia do, 707-708, 708f
  formação do, 707
  fosfato no, 634
  osteoporose e, 630
  reabsorção do, 707
  regulação do cálcio pelo, 705-707, 706t
  regulação do fosfato pelo, 705-707, 706t
Osteíte fibrosa cística, 635
Osteoblastos, 707
Osteoclastos, 707
Osteoide, 707
Osteomalacia, 708
Osteon, 708
Osteoporose, 630, 710
Osteoprotegerina, 707, 708f
Óstio cervical externo, 788
Óstio cervical interno, 782
Óstio, do seio, 417,418f
Orelha, 138-142, 140f
Orelha externo, 139, 140f
Orelha interno, 138, 140f
Orelha médio, 139, 140f
Ovário (s)
  e androgênios, 758
  hormônio secretados pelos, 659t
  visão global dos, 776, 776f
Oviduto, 784-785, 785f
Oxaloacetato, 680, 680f
Oxidação de ácido graxo, 547
Óxido nítrico
  como molécula de sinalização, 35
  como vasodilatador, 334
  e circulação cardíaca, 356-357, 357f
  e dilatação vascular, 346, 346f
  e feedback tubuloglomerular, 575

e filtração glomerular, 577t, 578
e fluxo sanguíneo renal, 578
e hemoglobina, 463, 465
e hipertensão, 578
e oclusão da artéria coronária, 358
no diabetes melito, 578
Óxido nítrico, como neurotransmissor, 98
Oxigênio
100%, e gás sanguíneo, 458
anormalidades na difusão, 457
consumo no exercício, 406, 405f, 409
consumo pelo coração, 327
consumo pelo fígado, 366
consumo pelo trato gastrointestinal, 363
diferença alvéolo-arterial, 455-456
difusão de gás e, 461-463, 462f, 463f
distribuição, 465-466, 466t
e curva de dissociação de hemoglobina, 463-465, 464f, 465f
e limitação por perfusão, 462, 463
e metabolismo coronariano, 356, 357f
e performance miocárdica, 384
e vasodilatação, 385
hemoglobina e transporte de, 463
limitação da difusão, 463
limitação de oferta, 408
no ar, 446
no princípio de Fick, 326
transporte, 463-466, 464f, 465f, 466f

P

P_A. *Ver* Pressão alveolar
P_{ACU2} alveolar, 446-447
Padrões moleculares associados a patógeno, 487
Paladar, 152, 151f
Palato mole, 418f
na deglutição, 505
Paleocórtex, 203
Palmitoil CoA desaturase, 635
Pâncreas
e impulsos nervosos autonômicos, 222t
endócrino, hormônios secretados pelo, 659t
Pancreatite, 523, 677
Papila circunvalada, 152, 151f
Papila folheada, 152, 151f
Papila fungiforme, 152, 151f
Papiledema, 128
Parada cardíaca, e pressão sanguínea, 394-395, 395f, 396f
Parada ílea, 537
Paralisia hipercalêmica primária, 73
Parasita *Trypanosoma cruzi*, 224
Parassístole, 314
Parênquima hepático, 549
Parocelina 1, 633
Parte compacta, 59f, 187, 493f, 190
Parte distal, 711, 713f
Parte nervosa, 711, 713f
Parte reticulada, 59f, 187, 188f
Partículas de lipoproteína de densidade intermediária, 676f, 677
Partículas de lipoproteína, 673, 674f
densidade intermediária, 676f, 677
Parto, 799
PDGF. *Ver* Fator de crescimento derivado de plaqueta
Pedra nos rins, 562, 710
Pedúnculo cerebelar, 106f
Pedúnculo cerebral, 59f
PEFR. *Ver* Pico do fluxo expiratório
Pele
e impulsos nervosos autonômicos, 222t
fluxo sanguíneo e, 390
fluxo sanguíneo para, 358-360, 359f
hormônio da tireoide e, 739
inervação da, 107-109, 108f
Pélvis renal, 562, 563f
Pendrina, 733
Pênis
ereção do, 774
estado flácido do, 774, 775f
PEP carboxicinase, 680, 680f, 688
Pepsina, 529
Pepsinogênio, 511
Peptidase de sinalização, 660
Peptídeo 1 tipo glucagon, 495t, 496, 521, 659t
Peptídeo 2 tipo glucagon, 495t, 521, 659t
Peptídeo de conexão, 682
Peptídeo glucoinsulinotrópico, 495t
Peptídeo insulinotrópico dependente de glicose, 659t
Peptídeo liberador de gastrina, 525-526
Peptídeo monitor, 525
Peptídeo natriurético atrial, 577t, 578
como ligante, 38t
e comunicação celular, 46, 47f
e controle do volume, 612, 613t, 616
e freqüência cardíaca, 374
e insuficiência cardíaca congestiva, 374
e reabsorção de água/cloreto de sódio, 592t, 593
e secreção do hormônio antidiurético, 598
liberação de, 659t
Peptídeo natriurético cerebral, 577t, 588
e controle de volume, 612, 613t, 616
e reabsorção de água/cloreto de sódio, 592t, 593
Peptídeo relacionado ao agouti, 697, 697f
Peptídeo relacionado ao hormônio paratireoide, 632
Peptídeo transportador 1, 531, 531f
Peptídeo YY, 495, 537
Peptídeos
absorção do, 530, 531f
como ligantes, 38t
como neurotransmissor, 97-98, 97t
opioide, 98
Peptídeos derivados do pró-glucagom ½, 495t
Peptídeos cérebro-intestinal, 497
Peptídeos natriuréticos
e filtração glomerular, 577t, 578
e fluxo sanguíneo renal, 577t, 578
e sensibilidade ao volume, 613t, 616
Pequenas moléculas neurotransmissoras, 93-96, 96f
Pequeno mal epilético, 209f
Pequeno, células intensamente fluorescentes, 221
Pequenos lábios, 785f, 789
Percepção de profundidade, 137
Perda da condução, 146
Perda de água, insensível, 597, 598t
Perda fecal de água, 597
Perda insensível de água, 597, 598t
Perda sensorineural, 146
Performance miocárdica, regulação da, 376-384, 378f, 379f, 380f, 391f
Perfusão, 450-453, 451f, 451f, 453f, 455-456, 456f, 457-458. *Ver também* Respiração; Ventilação
Perfusão, limitada por, 462-463, 463f
Pericárdio, 323, 323f
Perilinfa, 141
Perimísio, 233
Período crítico, do desenvolvimento neural, 215
Período periovulatório, 781, 781f
Período refratário absoluto, 71-72, 73f
Período refratário efetivo, 295
Período refratário relativo, 72, 295
Período refratário, e potencial de ação, 71-72, 73f, 295

Peristaltismo
gastrointestinal, 517
no intestino delgado, 535, 536f
primário, 507, 508f
secundário, 507
Peroxissomos, 4
PFIC II. *Ver* Colestase intra-hepática familiar progressiva tipo II
PFK-1. *Ver* Fosfofrutocinase-1
PG. *Ver* Fosfatidilglicerol
pH. *Ver também* Balanço ácido-básico
avaliação, nos distúrbios ácido-básicos, 651-652
dos lisossomas, 4
e curva de dissociação da oxiemoglobina, 464-465, 464f
e líquido cerebrospinal, 62t, 474f
e respiração, 468
e sangue, 62t
e sistema do tampão bicarbonato, 639
regulação do, pelos rins, 561, 564
da urina, 582t
P_i. *Ver* Fosfato
PI3K. *Ver* Fosfatidilinositol-3-cinase
Pia-máter, 56, 56f
Pico do fluxo expiratório, 440
Picos, no EEG, 206
Pigmeu africano, 727
Pigmeu, 727
Piloro, 518, 519f
Pinocitose, 9, 350f, 352
PIP2. *Ver* Fosfatidilinositol 4,5-bifosfato
Pirâmide renal, 562, 563f
Pirogênio, 227
Piruvato carboxilase, 680, 680f
Piruvato cinase, 688
Piruvato, absorção cardíaca do, 328
Pituitócitos, 711
PKA. *Ver* Proteína cinase A
PKD. *Ver* Doença do rim policístico
P_L. *Ver* Pressão transpulmonar
Placas motoras, 157, 237
Placenta acreta, 796
Plano temporal, 208
Plasma, e líquido cerebrospinal, 474
Plasticidade neural, 214-216, 215f
Pleura
parietal, 418, 419f
visceral, 418, 419f
Plexo celíaco, 568
Plexo coroioide, 61, 61f, 474
Plexo de Auerbach, 493
Plexo de Meissner, 493
Plexo mioentérica, 493, 496
Plexo pulmonar, 423f
Plexo submucoso, 493, 497
PMCA. *Ver* Cálcio ATPase da membrana plasmática
PMPM Potenciais em miniatura na placa terminal, 85, 85f
PMPMS. *Ver* Potenciais em miniatura na placa terminal
Pneumoconiose, 483
Pneumotórax, 436
PNMT. *Ver* Feniletanolamina-*N*-metil transferase
Podocina, 567, 569f, 570f
Podócito, 566, 566f, 567f, 567, 569f
Policistina 1, 564
Policistina 2, 564
Polidipsia, 601
Polióis, 699
Polipeptídeo intestinal vasoativo
e inervação do pulmão, 423
e glândulas salivares, 503
Polipeptídeo pancreático, 682
Poliproteínas, 662
Poliúria, 601
Polo embrionário, 794, 795f
Pólo frontal, 202f
Pólo occiptal, 202f
Pólo temporal, 202f
POMC. *Ver* Propiomelanocortina
Ponta C1 de Niemann tipo 1, 533
Pontas interictais, 209
Ponte, 58, 59f, 60t
Ponto de fixação, 124
Ponto de inserção, do músculo esquelético, 233
Ponto de origem, do músculo esquelético, 233
Ponto de pressão de mesma pressão, na respiração, 441, 442f
Ponto pré-ocipital, 202f
Poros de Kohn, 427
Pós-carga, na contração muscular cardíaca, 320, 320f, 377-378
Pós-despolarização, 310-311, 310f, 310f
Pós-despolarização precoce, 309-310, 310f
Pós-despolarização retardada, 310-311, 310f, 310f
Pós-hiperpolarização, 67, 74
Postura, controle central da, 179-180
Potássio
aldosterona e excreção do, 7f, 626-627
aldosterona e regulação do, 622, 623t
alterações no plasma, 622-624, 623t
aumento, 72, 621
concentração na célula muscular cardíaca, 294t
diminuição, 621
e acidose metabólica, 629, 629f
e amoniagênese, 647
e arritmia cardíaca, 621
e atividade cardíaca, 304-306, 305f, 318
e balanço ácido-básico, 623,623t, 628
e canal ROMK, 628, 630
e circulação cardíaca, 356-357, 357f
e coração, 26
e epinefrina, 622, 623t
e fluxo sanguíneo cerebral, 363
e secreção de hidrogênio, 645
e vasodilatação, 385
excreção, 626-627, 626t, 628-629, 627f
exercício e regulação do, 624
glicocorticoides e excreção do, 629
hipóxia e, no cérebro, 56
homeostasia, 621, 622f
hormônio antidiurético e secreção do, 627
insulina na regulação do, 622, 623t
lise de célula e regulação do, 623t, 624
na doença arterial coronariana, 294
na paralisia hipercalêmica primária, 73
na saliva, 502
nas funções celulares, 621
no líquido cerebrospinal, 62t
no potencial de ação, 67-68, 69f
no sangue, 62t
no suco gástrico, 511
osmolalidade e regulação do, 623-624, 623f
reabsorção, 625
regulação do plasma, 622, 623f, 623t
rins e, 561, 564,623f, 624-625, 625f
secreção, 625-627, 626t
unidades de medida para, 18t
Potenciação a longo prazo, 93, 212-213
Potenciação pós-tetânica, 91, 92f
Potenciais de ação de resposta rápida, 294-299, 295f, 296f, 297f, 298f, 299f, 300, 300f
Potenciais de campo, 206
Potenciais evocados auditivos, 207
Potenciais evocados corticais, 207

Potenciais evocados, 207
Potenciais geradores, 105
Potenciais pós-sinápticos excitatórios, 84, 84f, 88-90, 89f, 90f, 158
Potenciais pós-sinápticos, 87-89, 89f
Potenciais pró-sinápticos inibitórios, 84, 84f, 90
Potenciais sinápticos, retinianas, 131
Potencial de ação, 65-80
  canal iônico de sódio no, 68-71, 70f, 72f
  canal iônico, potássio em, 68-71, 70f, 72f
  cardíaco, 293-294, 300-301, 300f, 319
  como resposta tudo-ou-nada, 67
  como sinal de autorreforço, 72-73, 73f
  composto, 76, 77f, 77t
  condução do, 72-75, 73f, 74f, 75f, 76f
  definição de , 65
  e canal iônico, 67-68, 69f
  e codificação sensorial, 79
  e fotorreceptor, 77, 78f
  e inativação por voltagem, 71
  e mecanorreceptores, 76, 78f
  e mielinização, 74, 74f, 76f, 79
  e potencial de membrana, 65-67
  e potencial receptor, 77-78, 78f
  e quimiorreceptores, 77-78, 78f
  e tamanho do ciclo, 302, 303f
  estimulação de, 75-80, 78f, 79f
  geração de, 79
  íon potássio no, 67-68, 73f
  íon sódio no, 67-68, 69f
  na cóclea, 76-77, 141-142
  no músculo gastrointestinal, 518
  período refratário para, 71-72, 73f
  propagação de, 72-73, 73f
  registrando o, 76
  resposta lenta, 299-300, 300f, 301-302
  resposta rápida, 294-299, 295f, 296f, 297f, 298f, 299f, 300, 300f
  tempo e, 69f
  voltagem e, 69f
  vs. acomodação, 71
  vs. resposta passiva, 67
  vs. resposta sublimiar, 67
Potencial de equilíbrio de Nernst, 14
Potencial de inversão, 88, 189f
Potencial de membrana, 65-67
  e comporta iônica, 68-69
  e corrente despolarizante, 65-66, 66f
  e corrente hiperpolarizante, 65-66, 66f
  e fisiologia celular, 25-27, 27f
  e sódio-potássio ATPase, 25
  limiar, 67
  repouso, 65, 69f
  resposta passiva no, 65-67, 66f
Potencial de membrana, no repouso, 65, 69f. *Ver também* Potencial de membrana
Potencial de supressão, 85
Potencial do placa motora, 85, 85f
Potencial microfônico coclear, 141-142
Potencial receptor, 77-78, 78f
PPARα. *Ver* Receptor α ativador da proliferação de peroxissoma
PPF. *Ver* Facilitação de pulso pareado
P_{pl}. *Ver* Pressão pleural
PPM. *Ver* Potencial da placa motora
Maldição de Ondina, 478
Pré-carga, na contração do músculo cardíaco, 320, 320f, 377-378
Precúneo, 202f
Preparação descerebrada, 172
Pré-provasofisina, 711, 714f, 715f
Pré-próxifisina, 711,714f
Presbicusia, 138
Presbiopia, 125
Preservativos, 802
Pressão alveolar, 436f, 436, 436*f*, 442
Pressão aórtica
  e fluxo sanguíneo coronariano, 353-355, 355f
  e fluxo sanguíneo renal, 574, 575f
Pressão circulatória média, 380, 380f
Pressão de pulso, arterial, 339, 339f, 340f
Pressão estática, 394
Pressão intracraniana, elevada, 362
Pressão miocárdica ventricular esquerda, 354
Pressão oncótica, 17
Pressão osmótica, 15-18
Pressão pleural, 435, 436f, 436, 442
Pressão sanguínea
  arterial média, 337, 339f
  curvas arteriais, 339-340, 342f
  determinantes da arterial, 337, 339f
  e contratilidade miocárdica, 398f, 398
  e curva de função vascular, 393-398, 395f, 396f, 397f
  e exercício, 408
  e filtração glomerular, 575-576
  e freqüência cardíaca, 402-404, 404f
  e hemorragia, 408, 410f
  e modelo do sistema de duas bombas, 400-402, 401f, 403f
  e produção de óxido nítrico, 578
  e reservatórios sanguíneos, 397
  e secreção do hormônio antidiurético, 599-600, 600f
  e tônus venomotor, 396, 396f
  e volume sanguíneo, 395-396, 396f, 399, 399f
  estática, 394
  fetal, 367
  mecanismos compensatórios, 409-412, 410f, 411f, 412f
  média, 394
  medida, 341-342, 342f
  na parada cardíaca, 394-395, 395f, 396f
  nos capilares, 350-351
  pulso arterial, 339, 340f, 340f
  regulação da, 393
  respiração e, 404-405, 404f
Pressão transmural através da parede do tórax, 434, 435
Pressão transmural, 442
Pressão transpulmonar, 434, 435f, 436f, 442
Pressões parciais, do gás, 446
Pré-tecto, 138
PRH. *Ver* Fator liberador de prolactina
Primeira dor, 111
Primeira lei da difusão de Fick, 10
Princípio da linha rotulada, 109
Princípio de Fick, 326-327, 326f
PRL. *Ver* Prolactina
Probiótico, 543
Procainamida, 588
Processo do pé do podócito, 566f, 567f, 569f
Pro-CRH. *Ver* Hormônio liberador de pró-corticotropina
Produtos finais da glicação avançada, 698
Progesterona, 663t
  biologia da, 790
  dos ovários, 670t
  e parto, 800
  na endocrinologia da placenta, 795, 797f
  na fase secretória, 787-788, 787f
  no período periovulatório, 780
Progestinas, 38t, 663, 663t
Programação fetal, 696
Pró-hormônios convertases, 662
Pró-hormônios, 660
Pró-insulina, 682

Prolactina
da glândula hipófise, 659t
e endocrinologia da placenta, 798
e hormônio do crescimento, 723
e lactotrofo, 728
Prolactinoma, 801
Prop-1, 716
Propagação, do potencial de ação, 73, 73f
Propranolol, 371, 372f
Proporção cintura-quadril, 696-697
Proporção glucagon-insulina, 693
Proporção insulina-glucagon, 685, 686f
Proporção RV/TLC, 432
Propriocepção, 111, 112, 112f
Pró-proteína convertase, 662
Prosencéfalo, 58
Prosopagnosia, 137
Prostaciclinas, 45f, 47, 346, 346f
Prostaglandina E, 802
Prostaglandinas
como ligante, 38t
e filtração glomerular, 577t, 577
e fluxo sanguíneo renal, 577t, 577
e parto, 800
e resistência das vias aéreas, 439
Prostatina, 627
Proteína 1 ativadora da transcrição, 1, 49
Proteína 3 de resistência a múltiplos fármacos, 552
Proteína 4 relacionada à ondulação, 436
Proteína adaptadora da cinase A, 263
Proteína APS, 684
Proteína ARH, 678
Proteína C, 257
Proteína de adaptação, 569f
Proteína de transferência dos ésteres de colesterol, 678
Proteína de transferência microssômica, e abetalipoproteinemia, 677
Proteína ligante de androgênio, 769
Proteína ligante de cálcio rica em histidina, 239
Proteína ligante de GH, 724, 725f
Proteína ligante de vitamina D, 704
Proteína ligantede ácido graxo da membrana dos microvilos, 532
Proteína opsônica, 413
Proteína regulatória esteroidogênica aguda, 751
Proteína relacionada ao gene da calcitonina, 97
Proteína Shc, 684
Proteína StAR, 796
Proteínas
absorção de, 528-530, 529f, 530f, 531f
adaptador, 569f
como secretadas pelo trato gi, 502
de membrana, 7
e armazenamento de energia, 679
efetoras, 666
insulina e síntese de, 690
no fluido cerebrospinal, 62t
transporte axonal de, 54
transporte
doença renal envolvendo, 583t
e hormônios esteroides, 664
no transporte de membrana, 7, 7t, 12f
Proteínas co-ativadoras, 787f
Proteínas co-repressoras, 787f
Proteínas da família Janus, 49
Proteínas da membrana, 7
Proteínas de aceleração da GTPase, 44, 46
Proteínas de transporte
doenças renais envolvendo, 583t
e hormônios esteroides, 664
no transporte de membrana, 7, 7t, 12f
Proteínas desacopladoras, 738
Proteínas do cassete ligante de ATP, 533, 679
Proteínas dos pés, 238, 239f (no músculo)
Proteínas efetoras, 666
Proteínas G monoméricas, 46
Proteínas G, 35, 46
Proteínas integrais de membrana, 7
Proteínas ligantes de fator de crescimento tipo insulina, 728
Proteínas periféricas, 7
Proteínas perilipinas, 693
Proteínas RGS, 44
Proteínas SNARE, 86
Proteínas surfactantes, 427
Proteínas transmembrana, 7
Proteínas TRP. *Ver* Família de proteínas do potencial de receptor transiente (TRP)
Proteinocinase A
e função cardíaca, 320
e sinalização celular, 44
Proteinocinase ativadora de mitógeno, 778f
Proteinocinase C, 45
Proteinocinase dependente do monofosfato cíclico de adenosina, 263
Proteinúria, 567, 569f, 570f, 573, 586
Proteólise intramembranar regulada, 39f, 40
Proteossoma, 4
P_{rs}. *Ver* Sistema respiratório, pressão através do
PSA. *Ver* Antígeno prostático específico
Pseudoestratificado, epitélio colunar ciliada, 425
Pseudo-hiperaldosteronismo, 583t, 593
Pseudo-hipercalemia, 621
P_{ta}. *Ver* Pressão trasmural através da parede do tórax
PTH. *Ver* Hormônio da paratireoide
PTHrP. *Ver* Peptídeo relacionado ao hormônio da paratireoide
Pulmão(ões). Ver também Entradas em pulmonar
Pupila
controle autonômico da, 224
de Argyil-Robertson, 225
Purinas, 96-97
Púrpura visual, 127
Putâmen, 59f, 187
PVC. *Ver* Capacidade forçada vital
PVR. *Ver* Resistência vascular pulmonar
PYY. *Ver* Peptídeo Y

Q

Q^*. *Ver* Perfusão
Quadrantanopsia homônima, 134
Quiasma óptico, 123, 202f
Quilomícron, 352, 673, 675f, 675t, 676
Quimiorreceptor(es), 76, 78f
centrais, 471, 473-474, 474f, 474t
e fluxo sanguíneo, 390
e hemorragia, 410
no botão gustativo, 149
olfatório, 152, 153f
periférico, 471, 474, 476f
Quimiossensores, gástricos, 514
Quociente respiratório, 447, 467

R

Rab GTPase, 46
Rabdomiólise, 624
Radiação visual, 134
Ran GTPase, 46
RANKL, 707-708, 708f
Raquitismo, 708
Ras GTPase, 46
Reabsorção de água, 583, 585t, 586, 586f, 587, 588-594, 591f
Reabsorção paracelular, 582
Reabsorção protéica, 586
Reabsorção, definição de, 31

Reação acrossômica, 792
Reação da fase I, 548
Reação da fase II, 548
Reação de posicionamento vestibular, 173
Reaproveitamento proteico, 738
Receptor 2 de melanocortina, 719, 720f, 756, 757f
Receptor de androgênio, 663
Receptor de calcitonina, 707
Receptor de diidropiridina, 238, 239f, 261
Receptor de estrogênio, 48, 663, 787f
Receptor de glicocorticoioide, 48, 663, 753
Receptor de insulina, 683-685, 684f
Receptor de lipoproteína de alta densidade, 780
Receptor de lipoproteína de baixa densidade, 780
Receptor de mineralocorticoide, 48, 663, 760, 762f
Receptor de progesterona, 48, 663
Receptor de vitamina D, 663, 705
Receptor do hormônio da tireoideo, 48-49, 739, 741f
Receptor do hormônio folículo estimulante, 768, 781
Receptor do hormônio luteinizante, 772, 780
Receptor do hormônio paratireoide, 703
Receptor endocítico multiligante, 587
Receptor nuclear para vitamina D, 705
Receptor para guanilil ciclases, 46
Receptor sensível ao cálcio, 631, 634, 702
Receptor V2, 601, 602f, 603
Receptor X do fígado, 689
Receptor α ativador da proliferação de peroxissomas, 679, 689, 695
Receptor α-adrenérgico, 356, 613, 746
Receptor β-adrenérgico, cinase I, do, 263, 264f, 266
Receptores acoplados à proteína G, 7, 38t, 38, 39f
Receptores adrenérgicos, 747f
Receptores associados a tirosina cinase, 46, 47f
Receptores atriais, 373
Receptores catalíticos, 38t, 38, 39f
Receptores da membrana plasmática, 38t, 38, 39f
Receptores de acetilcolina, 99, 248
Receptores de aminoácidos, 99
Receptores de estiramento, pulmonar, 476
Receptores de purina, 101
Receptores de rianodina, 238, 240f, 261, 264, 272
Receptores do hormônio liberador de gonadotrofina, 783
Receptores do tipo *toll*, 487
Receptores ionotrópicos, 84, 99
Receptores de irritação, 476
Receptores justa-alveolares, 476
Receptores ligados a canais iônicos, 38t, 39f, 40
Receptores ligados à enzima, 39f, 40
Receptores metabotrópicos, 84
Receptores muscarínicos, 221. 223
Receptores nicotínicos, 221, 746
Receptores nucleares, 38t, 40, 41f, 48-49
Receptores olfativos, 152, 153f
Receptores para ácido retinoico, 48-49
Receptores para neuropeptídeos, 101
Receptores para *N*-metil-D-aspartato, 213
Receptores para paladar, 149
Receptores pulmonares de estiramento, 476
Receptores respiratórios somáticos, , 476
Receptores sensoriais
  classificação dos, 60
  traqueobrônquico, 476
Receptores táteis, 107-109, 108f
Receptores β-adrenérgicos, 257, 746
Recrutamento capilar, 406
Rede alvéolo-capilar, estrutura da, 453
Rede testicular,765, 766f
Redutases, 543t
Reflexo barorreceptor, 373, 373f
Reflexo da deglutição, 504-505
Reflexo de aspiração, 475
Reflexo de Bambridge, 373, 374f
Reflexo de estiramento, 162-163, 162f, 162f
Reflexo de extensão cruzada, 164-165
Reflexo de flexão, aferentes do 164
Reflexo de fungar, 475
Reflexo de Hering-Breuer, 475
Reflexo de micção, 225, 225f
Reflexo do canivete, 164
Reflexo do mergulho, 475
Reflexo gastrocólico, 537
Reflexo Ib, 164, 164f
Reflexo optocinético, 191-192
Reflexo ortocólico, 537
Reflexo patelar pendular, 181
Reflexo pupilar à luz, 224
Reflexo quimiorreceptor, 375-376, 376f
Reflexo vagovagal, 497
Reflexo vestibulocólico, 149, 173
Reflexo vestibulococlear, 149
Reflexo vestíbulo-ocular, 191, 193-195, 194f
Reflexos da parede torácica, 476, 476t
Reflexos de endireitamento, 173
Reflexos de flexão, 164, 165f
Reflexos do receptor ventricular, 376
Reflexos espinhais, 158
Reflexos posturais, 173
Reflexos pulmonares, 476, 476t
Reflexos pulmonares, e fluxo sanguíneo, 391
Reflexos tônicos do pescoço, 173
Reflexos vasculares, 388-391, 388f, 389f
Reflexos vasovagais, 513
Reflexos vestibulares, 173
Regeneração axônica, 62f, 63
Região da glândula oxíntica, 509, 510f
Região da glândula parietal, 509, 510f
Região locomotora do mesencéfalo, 173
Regulação do volume celular isotônico, 27, 28f
Regulação do volume celular, 27-29, 28f, 29f
Regulação endócrina, no trato GI, 493-494, 494f
Regulação induzida por taxa, 377, 379-380, 379f, 380f
Regulação mediada pelo endotélio, da circulação, 385
Regulação metabólica da circulação, 385-386, 386f
Regulação miogênica, do fluxo sanguíneo, 384-385, 384f
Regulação não isotônica do volume celular, 28, 29f
Regulação neural, da função GI, 495-497, 496f
Regulação parácrina, 33
  no trato GI, 495, 495t
Regulador transmembrana da fibrose cística, 9
Reinervação, dos músculos esqueléticos, 250-251
Relação de Laplace, 345, 378
Relação estiramento-tensão
  no músculo esquelético, 252, 253f
  no músculo liso, 284, 284f
Relação força-velocidade
  no músculo esquelético, 252-253, 253f
  no músculo liso, 283-285, 285f
Relação pressão-volume
  na respiração, 436
  no ciclo cardíaco, 326, 326f, 339f

Relações ventilação-perfusão, 455-456, 456f
Relaxamento isovolêmico, 325
Relaxamento receptivo, 506, 508f
Relaxina, 682
Renalase, 576
Rendimento cardíaco, 327, 326f, 393
  desvio do, 455 (ou derivação)
  e freqüência cardíaca, 403-404, 404f
  e trocas gasosas, 458
  no exercício, 406, 405f, 408f
Rendimento ventricular, balanço entre direito e esquerdo, 379, 379f
Renina
  e angiotensina II, 568, 579f
  e aterosclerose da artéria renal, 612
  e secreção de hidrogênio, 644
  no controle do volume, 613-615, 615f
  secreção de, 614
  secreção renal de, 561
Reologia, do sangue, 336, 337f
RER. *Ver* Retículo endoplasmático rugoso
Reservatórios sanguíneos
  e circulação, 396-397
  e exercício, 407
Resistência
  nas veias, 342-343
  nas vias aéreas, 438, 439f
  vascular pulmonar, 453
Resistência à insulina, 690
Resistência à leptina, 696
Resistência axial do citoplasma axônico (r_i), 66-67, 68f, 74
Resistência de membrana (r_m), 66-67, 68f, 74
Resistência periférica total, 334, 339, 340, 340f, 397, 397f, 406, 408
Resistência periférica, 393, 397, 397f, 400, 400f, 405-407
Resistência renal, e hemorragia, 410
Resistência vascular pulmonar, 453
Respiração. *Ver também* Perfusão; ventilação
  anormalidades no controle da, 477-479, 478f
  apneústico, 478f, 478
  artificial, ritmo cardíaco na, 376
  como tampão ácido-básico, 649
  controle central da, 424, 425f, 471, 472-474, 473f
  determinantes do fluxo máximo, 441, 441f
  e balanço ácido-básico, 468
  e doença pulmonar, 442
  e elevação, 475
  e inspiração, 472-473, 473f
  e nervo frênico, 471
  e pressão sanguínea, 404-405, 404f
  limitação do fluxo expiratório, 441-442, 442f
  medida do fluxo expiratório, 439
  músculos da, 424-425, 426f
  na apneia do sono, 477
  na gravidez, 445
  relação na pressão-volume, 436
  trabalho da, 443
Respiraçãona, 445
Resposta acomodativa, 235
Resposta celular, 666
Resposta local, 67
Resposta passiva, no potencial de membrana, 65-67, 66f
Resposta sublimiar, 67
Resposta supralimiar. *Ver* Potencial de ação
Resposta tipo estática, 160
Resposta tudo-ou-nada, potencial de ação como, 67
Resposta, definição de, 77
Respostas dinâmicas, 160
Respostas táteis de adaptação lenta, 107, 108f, 109
Respostas táticas de adaptação rápida, 107, 108f, 109
Retículo endoplasmático
  liso, 3-4
  rugoso, 3, 4f
Retículo sarcoplasmático
  e miofibrilas, 234, 235t
  no músculo cardíaco, 258f, 259
  no músculo liso, 271f, 272, 280-281, 279f, 281f
Retificação interior, 298, 299f
Retificador retardado, 298, 298f
Retina, 124f, 125-133, 125f, 126f, 127f, 128f, 130f, 132f, 133t
Retinoblastoma, 57
Retinoide X receptores, 689
Retinol, 128
Retinopatia
  e diabetes, 698
  pigmentada, 677
Reto
  ligado ao cólon, 539, 539f
  no intestino grosso, 539, 538f
  no trato GI, 491, 492f
Reto abdominal, na respiração, 425, 426f
Retorno venoso
  e rendimento cardíaco, 397
  no exercício, 407
Rho cinase, 275, 277, 278f, 283
Rho GTPases, 46
RhoA, 275, 278f
R_i (resistência axonal do citoplasma axonal), 66-67, 68f, 74
Rianodina, 238, 240f
Ribossomas livres, 4
Rigidez em roda dentada, 190
Rigor mortis, 242
Rim. *Ver também Entradas em renal;* Excreção ácida do néfron pelo, rede, 640-647, 641f, 642f, 643f, 645f, 646f
  ação do hormônio antidiurético no, 600-602, 602f
  anatomia do, 562, 563f, 564f, 565f, 566f, 567f, 569f, 570f, 571f
  como órgão endócrino, 561
  como órgão regulador, 561
  concentração de urina e, 604-608, 605f, 606f
  controle do volume do líquido extracelular pelo, 610-616, 612t, 613t, 615f
  córtex do, 562, 563f
  diluição de urina e, 604-608, 605f, 606f
  doença, 562
  e balanço do pH, 561
  e cortisol, 754
  e hemorragia, 411
  e impulsos nervosos autônomos, 223f
  e osmolaridade, 561
  esponja medular, 648
  excreção de potássio pelo, 623f, 624, 625f
  excreção pelo, 561
  filtração pelo, 582t
  fluxo sanguíneo para, 562, 563f, 574-576, 575f, 576f, 577-580, 578f, 579f, 580f
  funções do, 561
  hormônios secretados pelo 659t
  inervação do, 569
  medida da função renal, 569-572, 571f
  reabsorção de água pelo, 583, 585t, 586, 586f, 587, 591f
  reabsorção de cloreto de sódio pelo, 588-590, 589f, 590-594, 591f
  reabsorção de proteína pelo, 586
  reabsorção pelo, 582t
  secreção de cloreto de sódio pelo, 610-620, 612t, 613t, 615f, 620f

secreção pelo, 561, 586-588
segmento diluidor, 605-606
transplante, 562
Ritmicidade, do coração, 303-306
Ritmo alfa, 206, 207f
Ritmo circadiano
e hipotálamo, 659
e leitura de EEG, 207-208, 207f
Ritmo de galope, 324
Ritmo delta, 206, 207f, 208
Ritmo sinoatrial alterado, 313, 314f
Ritmo sinoatrial, normal, 314f
Ritmo teta, 206, 207f, 208
R_m (resistência da membrana), 66-67, 68f, 74
Rodopsina, 127-128
ROK. *Ver* Rho cinase
Rombencéfalo, 58
RPF. *Ver* Fluxo renal de plasma
RTA. *Ver* Acidose tubular renal
Ruído, 138
RV. *Ver* Volume residual
RYRs. *Ver* Receptores de rianodina

S

Saco endolinfático, 146-147, 147f
Saco nuclear, 159, 159f
Saco vitelino, 795f
Sáculo, 146-147, 147f, 150f
Sal. *Ver* Cloreto de sódio
Saliva
composição da, 503, 504f
em diagnósticos, 506
funções da, 497t
regulação da, 503
Sangue
arterial
bicarbonato no, 474f
dióxido de carbono no, 474f
pH do, 474f
composição do, 336
constituintes do, 62t
eritrócitos no, 336
pH do, 62t
propriedades reológicas do, 336, 337f
viscosidade do, 337
Sarcolema
no músculo cardíaco, 258f, 259
no músculo liso, 281
Sarcômeros, 233-234, 235f
Sarcoplasma, 258f
Saturação de oxigênio, 465, 466f
Saxitoxina, 71
Secosteroides, 704
Secreção acinar, 524-526, 526f
Secreção biliar, 526, 527f
Secreção bronquial, 482
Secreção de ânion orgânico, 586-588, 588f, 589f
Secreção de cátion orgânico, 586-588, 588f, 589f
Secreção gástrica, 510-514, 511t, 513f, 514f, 515f
Secreção pancreática, na digestão, 522-523
Secreção regulada, 657
Secreção salivar, 502-505, 502t, 502f, 504f, 505f
Secretagogo, 502
Secretina, 494, 495t, 511t, 524, 659t
Secretomotor, 220
Sede, 602-603
Sedimentação, nas vias aéreas, 483
Segmento bronco-pulmonar, 418, 419f
Segmento diluidor do rim, 606
Segunda dor, 115
Seio(s)
carotídeo, 388, 390
esfenoide, 417, 418f
etmoide, 417
frontal, 417, 418f
maxilar, 417, 418f
óstio do, 417, 418f
Seios frontais, 417, 418f
Sela túrcica, 711, 712f
Seletividade de direção, 135
Seletividade de orientação, 135
Sêmen
densidade do esperma no, 765
produção de, 774
Semenogelinas, 774
Sensação de dor, 105, 107, 114-19
Sensação de temperatura, 105, 107, 114-119
Sensação no membro fantasma, 215
Sensibilização ao cálcio, 277
Sensibilização, 212
Sensor de glicose, 683
Sensores de volume de alta pressão, vasculares, 62
Sensores de volume de baixa pressão, vasculares, 611
Sensores hepáticos de volume, 612
Sentido químico, 149-154, 151f, 153f, 153f
Septo membranoso, 323f
Seqüestro difusional, 646
SER. *Ver* Retículo endoplasmático liso
SERCA. *Ver* Ca^{++}ATPase do retículo sarcoplasmático
Serosa, no trato GI, 493
Serotonina
e glândula pineal, 659
no trato GI, 495
nos pulmões, 421
SF-1. *Ver* Fator-1 esteroidogênico
Sgk1. *Ver* Cinase do soro estimuladora de glicocorticoide
SGLT1. *Ver* transportador 1 sódio/glicose
SHBG. *Ver* Globulina de ligação a hormônio sexual
SIADH. *Ver* Síndrome da secreção inapropriada de ADH
SIDA. *Ver* Síndrome da morte súbita infantil
Simportadores, 8, 11t
Sinal de Babinski, 172
Sinalização autócrina, 35-37, 37f
Sinalização dependente de contato, 37f
Sinalização endócrina, 37, 37f, 657
Sinalização parácrina, 37f
Sinalização sináptica, 35, 37f
Sinapses
alterações de longa duração na força, 93
axodendrítica, 83
axosaxônica, 83
axosomática, 83
dendrodendrítica, 83, 154
dendrossomática, 83
elétrica, 81-82, 82f
integração das, 89-91, 90f
modulação da atividade, 91-93, 92f, 93f
química, 82-89, 83f, 84f, 84t, 85f, 87f, 89f
Sinaptobravina, 86
Sinaptotagmina, 86
Sinciciotrofoblasto, 794, 795f
Síncope, vasovagal, 377
Sindatilia, 215
Síndrome adrenogenital, 761
Síndrome da angústia respiratório infantil, 428
Síndrome da antidiurese nefrogênica inapropriada, 601
Síndrome da doença do seio, 403
Síndrome da hipomagnesemia-hipercalciúria, 583t
Síndrome da lise de tumor, 624
Síndrome da resistência ao hormônio da tireoide, 741

Síndrome da secreção inapropriada de ADH, 601
Síndrome de Alport, 568
Síndrome de Bartter, 589f, 590
Síndrome de Crigler-Najjar, 556
Síndrome de Cushing, 761
Síndrome de Dent, 583t
Síndrome de Fanconi, 582, 648
Síndrome de Gitelman, 583t, 621
Síndrome de Goodpasture, 485
Síndrome de Guillain-Barré, 427
Síndrome de Horner, 224
Síndrome de Kallmann, 721
Síndrome de Kartagener, 5
Síndrome de Liddle, 583t, 593
Síndrome de Wolff-Parkinson-White, 306
Síndrome do carotídeo, 390
Síndrome do intestino irritável, 540
Síndrome do QT longo, 317, 318f
Síndrome do seio doente, 463, 464
Síndrome do trato piramidal, 172
Síndrome metabólica, 679
Síndrome nefrótica, 567, 569f, 570f
Síndrome pré-menstrual, 790
Sino carotídeo, barorreceptores no, 388, 388f
Sintaxina, 86
Sinusite, 417
Sistema anterolateral, 111, 112f
Sistema de analgesia endógeno, 119, 120f
Sistema de ativação reticular, 208
Sistema auditivo, 138-146, 138f, 139f, 140f, 142f, 143f, 144f, 145f, 146f
Sistema biliar, 550, 551f. *ver também* Fígado
Sistema cardiovascular. *Ver também estruturas específicas*
  aldosterona e, 760
  cortisol e, 754
  efeitos do hormônio da tireoioide no, 737, 737f
  estrogênio e, 789
Sistema de ductos coletores, 562, 564f, 600, 625
Sistema de His-Purkinje, 222t
Sistema de limpeza mucociliar, 425, 481-483, 482f
Sistema de Purkinje, 260
Sistema endócrino
  alças de feedback no, 657-659, 658f, 660f
  e hormônio da tireoioide, 739
  feedback negativa no, 657
  feedback positiva no, 657
  glândulas no, 657, 658f
  glândulas periféricas, 658
  hormônios no, 657
  resposta direcionada por feedback no, 657-658, 658f
  rins no, 561
Sistema fagocítico mononuclear, hemorragia e, 413
Sistema imune
  células dendríticas no, 486-487
  de mucosa, 483, 484t
  e glândula tireóide, 742
  e pulmão, 483-487, 484t, 485f, 486f
  influências neurais no, 228
  macrófagos alveolares no, 486-487
Sistema integumentar
  e estrogênio, 790
  e hormônio da tireoide, 739
Sistema límbico, 228, 228f
Sistema linfático
  nos pulmões, 427, 484, 485f
  volume de líquido no, 352
Sistema motor visceral. *Ver* Sistema motor visceral. *Ver* Sistema nervoso autonômico
Sistema nervoso autônomo. *Ver também* Sistema nervoso entérico; sistema nervoso parassimpático; sistema nervoso simpático
  centros no cérebro, 226-228, 227f
  controle central do, 224-228, 225f, 227f, 228f
  e homeostasia, 217
  e hormônio da tireoioide, 738
  organização do, 217-220, 218f, 219f
Sistema nervoso central
  astrócitos no, 55-56, 56f
  circuito celular no, 60, 61f
  desenvolvimento do, 57-58
  e estrogênio, 790
  e hemorragia, 412
  e respiração, 424, 425f
  fluxo sanguíneo no, 362, 363f
  matriz de suporte do, 55-57, 56f, 57f
  partes e funções do, 60t
  sensores de sódio, 612-613
Sistema nervoso entérico, 220-221
  e trato GI, 493
  inervação, 496
Sistema nervoso estimulatório não-adrenérgico, não-colinérgico, e inervação do pulmão, 422-424, 423f, 424f
Sistema nervoso extrínseco
  definição de, 496
  visão global, 496
Sistema nervoso inibitório não-adrenérgico, não-colinérgico, e inervação do pulmão, 422-424, 423f, 424f
Sistema nervoso intrínseco. *Ver* Sistema nervoso entérico
Sistema nervoso parassimpático, 220
  e inervação do pulmão, 422-424, 423f, 424f
  e regulação da performance miocárdica, 381, 382f, 383f
  e regulação do fluxo sanguíneo, 387
  e ritmo cardíaco, 371-372, 372f
  e secreção gástrica, 512-513, 514f
  na doença de Chagas, 224
  no trato gi, 496
Sistema nervoso simpático
  e circulação hepática, 365-366
  e circulação no músculo esquelético, 360-361, 361f
  e excreção de água/cloreto de sódio, 610f
  e fluxo sanguíneo renal, 576, 579f
  e inervação do pulmão, 422-424, 423f, 424f
  e reabsorção de água/cloreto de sódio, 589f
  e regulação da performance miocárdica, 380-381, 382f, 383f
  e regulação do fluxo sanguíneo, 356, 387, 387f
  e ritmo cardíaco, 372-373, 372f
  e sistema nervoso entérico, 220-221
  e taxa de filtração glomerular, 576
  e vasoconstrição, 386
  no sistema nervoso autonômico, 218, 218f
  renal, e sensibilidade de volume, 613
Sistema nervoso. *Ver também* Sistema somatossensório
  autonômico
    centros no cérebro, 226-228, 227f
    controle central do, 224-228, 225f, 227f, 228f
    e homeostasia, 217
    organização do, 217-221, 218f, 219f
  central
    astrócitos no, 55-56, 56f
    circuito celular no, 58, 60, 61f
    depressão do, e hemorragia, 412
    desenvolvimento do, 57-58
    e respiração, 424, 425f
    matriz de suporte do, 55-57, 56f, 57f

partes e funções do, 60t
sensores de sódio, 612-613
componentes celulares do, 53-55, 54f, 55f
controle do ritmo cardíaco pelo, 371-376, 372f, 373f , 374f, 375f, 376f
e hormônio da tireoide, 739
entérico
e trato gi, 493
visão geral do, 496
extrínseco, definição do, 496
funções superiores do, 206-216, 205f, 207f, 209f, 210f, 211f, 212f, 214f
injúria ao, 62, 62f
intrínseco (ver Sistema nervoso, entérico)
não-adrenérgica não-colinérgica, estimulatória, e inervação do pulmão, 422-424, 423f, 424f
não-adrenérgica não-colinérgica, inibitória, e inervação do pulmão, 422-424, 423f, 424f
parassimpático, 219
e inervação do pulmão, 422-424, 423f, 424f
e regulação da performance miocárdica, 382f, 381, 383f
e regulação do fluxo sanguíneo, 387
e ritmo cardíaco, 371-372, 372f
e secreção gástrica, 512-513, 514f
na doença de Chagas, 224
no trato GI, 496
processamento da informação no, 53
regulação da performance miocárdica pelo, 380-381, 382f, 383f
revisão do, 53
simpático
e circulação hepática, 365-366
e circulação no músculo esquelético, 360-361, 361f
e excreção de água/cloreto de sódio, 613t
e filtração glomerular, 577
e fluxo sanguíneo renal, 577, 579f
e inervação do pulmão, 423-425, 423f, 424f
e regulação da performance miocárdica, 386-387, 382f, 383f
e regulação do fluxo sanguíneo, 356, 386-387, 387f
e ritmo cardíaco, 372-373, 372f
e vasoconstrição, 386
renal, e sensor de volume, 613
transporte axônico do, 54-55, 55f
unidade funcional do, 53-54, 54f
Sistema reprodutivo
e cortisol, 756
e impulsos nervosos autonômicos, 222t
feminino, 775-782
hormônio da tireoide e, 739
masculino, 765-775
ontogenia do,790, 791f
Sistema respiratório
anatomia do, 417-421, 418f, 419f, 420f, 420t, 421f
angiotensina I no, 483
balanço de líquido, 453f
células assassinas naturais no, 485-486
cílios no, 481-483, 482f
crescimento do, 428
deposição de partículas no, 483
desenvolvimento do, 428
diferenças regionais no, 458
difusão de gás no, 461-462, 462f, 463f
dinâmica do, 437-443, 439f, 440f, 441f, 442f, 443f
direito, lobos do, 418, 419f
e impulsos nervosos autonômicos, 222t
esquerdo, lobos do, 418, 419f
funções metabólicas do, 483
gravidade e fluxo sanguíneo para, 454
hormônios secretados pelo, 659t
idade do, 428
imunoglobulina A no, 484-485, 486f
inervação do, 422-424, 423f, 424f
interstício, 421
leito capilar no, 421, 421f
líquidos no, e rede alvéolo-capilar, 452
lobo anterior basal do, 419f
lobo anterior do, 419f
lobo apical do, 419f
lobo inferior do, 419f
lobo superior do, 419f
lobos do, 418, 419f
pressão capilar no, 351-352
região do calcanhar de Aquiles, 487
revestimento líquido, 425-427, 427f
sistema imune no, 483-487, 484t, 485f, 486f
sistema linfático no, 428, 484, 485f
suprimento de sangue para, 421-423, 422f
tensão superfícial no, 417-428
utilidade funcional do, 421
volumes, 432-433, 433f
Sistema respiratório, *ver também Entradas em pulmonar*; Pulmão(ões)
anatomia do, 417-421, 418f, 419f, 420f, 420t, 421f
células imunes no, 484t
e hormônio da tireoide, 737
inervação do, 422-424, 423f, 424f
nervos sensoriais no, 476t
pressão através do, 435, 436f
reflexos no, 476t
Sistema reticuloendotelial, 555, 556f
Sistema simpático-supra-renal, na hemorragia, 410-411
Sistema somatossensorial. *Ver também* Sistema nervoso
controle centrifugo do, 119-120, 120f
divisão enteroceptiva do, 105
divisão exteroceptiva do, 105
divisão proprioceptiva do, 105
e tálamo, 112-113
subdivisões do, 105-112
vias no, 106f
visão global do, 105
Sistema tubular transverso (t), 319
Sistema vestibular, 146-149, 147f, 148f, 149f, 150f
Sistema visual, 123-138, 124f, 125f, 126f, 127f, 128f, 130f, 132f, 133t, 133f, 134f, 135f, 136f, 137f
Sístole
atrial, no ciclo cardíaco, 325
definição de, 289
e fluxo constante de sangue, 337
ventricular
no ciclo cardíaco, 324-325
som da, 324
SMCTs. *Ver* Transportadores sódio monocarboxilados
S_{O2}. *Ver* Saturação de oxigênio
Sódio potássio ATPase
e ciclo cardíaco, 299
e controle do músculo liso, 274, 274f
e doença arterial coronariana, 300
e potencial de membrana, 25
e regulação do volume celular, 27, 28f
e supressão por excesso, 306
nas células acinares, 504, 505f
visão global de, 9

Sódio
absorção clônica do, 541, 541f
angiotensina II e reabsorção de, 619
balanço negativo, 610
balanço positivo, 610
concentração na célula muscular cardíaca, 294t, 318
controle pelo néfron do, 617
e potencial de ação, 67-68, 69f, 71
na ação cardíaca, 319, 319f
na urina, 582t
no líquido cerebrospinal, 62t
no sangue, 62t
reabsorção pelo néfron, 581-582, 584f, 585f, 585t
rins e, 561
sensores no sistema nervoso central, 613
unidades de medida para, 18t
Solução micelar, 550
Soluções intravenosas, 24
Soluto livre de água, 609
Som, 138, 138f
Somação espacial, 78, 90, 244
Somação temporal, 78, 90, 166, 244
Somatomedinas, 727
Somatostatina, 509, 659t, 681-682, 681f, 725f
Somatotropo, 723-728, 725f, 726f, 727f, 728f
Sonambulismo, 208
Sono
causa do, 208
onda lenta, 208, 207f
ritmo cardíaco no, 371
importância do, 208
Sono de onda curta, 208, 207f
Sono paradoxal, 208
Sono REM, 208
Sons cardíacos, 323-324, 324f
SREBP-1C. *Ver* Elemento regulatório de esterol ligado à proteína 1C
SREBP-2. *Ver* Elemento responsivo a esterol ligado a proteína
Sta. *Ver* Toxina de *E. coli* estável ao calor
STATs. *Ver* Transdutores de sinal e ativadores de transcrição
Submucosa, no trato GI, 493
Substância branca, 60
Substância cinzenta, 60, 116
Substância gelatinosa, 59f
Substância negra, 59f, 187, 188f, 190
Substância P
como neurotransmissor, 98
e glândulas salivares, 504
e inervação do pulmão, 423
e nocicepção, 116
Substratos do receptor de insulina, 684, 684f
Subunidade ácida lábil, 735f, 728
Subunidade da glicoproteína A, 721
Suco gástrico, 50
Sucrase, 527
Sucrose, 527
Sulco calcarino, 202f
Sulco caloso, 202f
Sulco cingulado, 202f
Sulco colateral, 202f
Sulco frontal, 202f
Sulco intraparietal, 202f
Sulco marginal, 202f
Sulco parieto-occipital, 202f
Sulco pós-central, 202f
Sulco pré-central, 202f
Sulco temporal, 202f
Sulcos, 201
Sulfatases, 543t
Sulfato de diidroepiandrosterona
e ação fisiológica da, 759
e endocrinologia da placenta, 795
e glândula suprarrenal, 659t, 760
Superfície orbital, 202f
Superiores, doenças dos, 171-172
Supraventricular, 403
Supressoras da sinalização por citocinas, 685
Supressão superdirecionada, 306
Surdez, 141, 144, 146
Surfactante pulmonar, 421, 425, 426
SVC.*Ver* Veia cava superior

T

T_3. *ver* Triiodotironina
T_4. *ver* Tiroxina
Tênias, 538
Tálamo, 59f
controle do ritmo cardíaco no, 373
funções do, 60t
lesões, e sensação somatossensorial, 117
núcleo ventral posterior lateral (VPL) do, 112, 112f
telencéfalo e, 58
Tamanho uterino, 799
Tamoxifeno, 789
Tampão glicose, 547
Tampão urinário, 640-641
Taquicardia ectópica, 315
Taquicardia paroxística, 315, 317f
Taquicardia supraventricular, 403
Taquicardia ventricular, 403
Taquicininas, 97
Tato discriminatório, no, 105
Tato, tato discriminatório fino, 105
Taxol, 5
TBG. *Ver* Globulina ligante do hormônio da tireoide. Globulina ligante de tiroxina
Tecido adiposo
branco, 695
e hormônio do crescimento, 726f
hormônios secretados pelo, 659t
índice de massa corporal e, 696, 697f, 699
leptina e, 695-699, 697f
marrom, 695
tipos de, 695
triglicerídeo e, 673, 678-679
utilização de glicose por, 688-689, 690f
Tecido conjuntivo
e cortisol, 754
no coração, 258
Tecido erétil, 774, 775f
Tecido linfoide associado à mucosa, 484, 485f
Tecido linfoioide associado ao brônquio, 484
Técnica de diluição do Hélio, 433, 434f
Técnica de *patch clamp*, 294-296
Técnicas da reação em cadeia da polimerase, 505
Telencéfalo, 58
Tempestade tireoidea, 742
Tensão superficial, nos pulmões, 426-427
Tensão, de gás, 446
Teoria da frequência da audição, 144, 146f
Teoria do deslizamento dos filamentos, 242
Teoria do local, 142
Teoria dos processos oponentes, 129
Teoria duplex da audição, 144
Teoria tricromática, 129
Terapia de reposição renal, 562
Terminações de Ruffini, 107
Termogênese
e hormônio da tireoide, 738
sem calafrios, 669
Termogênese não-urticariante, 669
Termorreceptor, 79

Teste calórico, 195
Teste de acuidade espacial, 107
Teste de nitrogênio de respiração única, 449, 450f
Teste de Rinne, 146
Teste de Weber, 146
Teste do desafio com metacolina, 439
Testes de função hepática, 557
Testes de gravidez, 662
Testículos
  compartimento intratubular dos, 765-767, 767f
  histofisiologia dos, 765, 766f, 767f
  hormônios secretados pelos, 659t
Testosterona
  ações periféricas da, 771, 771f
  conversão a di-hidrotestosterona, 770f, 770
  conversão a estrogênio, 769, 770f
  dos testículos, 670t
  e massa muscular, 249-250
  na classificação esteroide, 663t
Tetania hipocalêmica, 630, 632
Tétano, 245, 246f, 247f, 630, 632
Tetraetilamônio, 71
3,5,3'5'-tetraiodotironina. *Ver* Tiroxina
Tetrodotoxina, 71
TG. *Ver* Triglicérides
TGF. *Ver* Mecanismo de *feedback* tubuloglomerular
TGF-β. *Ver* Fator β de transformação do crescimento
Tipos de células esteroidogênicas, 663, 664f
Tireoide peroxidase, 733, 742
Tireoidite linfocítica, 740
Tireotoxicose, 742
Tireotropos, 716t, 721, 722f
Tiroglobulina, 731, 733, 735f
Tirosina hidroxilase, 745
Tirosina, na síntese de epinefrina, 745
Tirotropina. *Ver* Hormônio estimulante da tireoide
Tiroxina, 731, 734, 737t, 738
Titina, 234, 257-258, 264
Titinopatia, 258
TLRS. *Ver* Receptores do tipo *toll*
TNF-α. *Ver* Fator de necrose tumoral-α
Tolerância à glicose, 671, 689
Tonicidade, 15-17
Tonsila faríngea, 418f
Tônus basal vascular, 385
Tônus venomotor, 396, 396f
Toque discriminatório fino, 105
Tosse, e pressão sanguínea, 405
Toxina de *E. coli* estável no calor, 542
Toxinas
  e canais iônicos, 71
  transporte axônico de, 55
Toxinas botulínicas, 86
TPIT, 711
TPO. *Ver* Peroxidase da tireoide
TPR. *Ver* Resistência periférica total
Tração pelo solvente, 32
Transcaltaquia, 705
Transcitose, 9, 352
Transcortina, 790
Transcrição regulada por cocaína-anfetamina, 697, 697f
Transdução de som, 141-142, 142f, 143f, 144f
Transdução sensorial, 75-80, 78f, 79f
Transdução vestibular, 147-149, 150f
Transdução visual, 127-129, 127f, 128f
Transdutores de sinal e ativadores da transcrição, 48
Transferência inter-hemisférica, 209, 210f
Transportador 1 sódio/glicose, 1, 528, 523f, 538
Transportador apical de ácido biliar, dependente de sódio, 526, 527f, 555
Transportadores dependentes de adenosina trifosfato, 9
Transportadores do cassete ligante de ATP, 9
Transportadores vesiculares de glutamato, 95
Transporte ativo primário, 15
Transporte ativo, 14-15, 16f
Transporte axônico anterógrado, 55
Transporte axônico de, 54
Transporte axônico retrógrado, 55
Transporte axônico, 54-55, 55f
Transporte de água
  ao longo do néfron, 585t
  fisiologia do, 10
Transporte de soluto, 10
Transporte epitelial, 29-33, 30f, 31f, 32f, 33f
Transporte mucociliar, 5, 30
Transporte paracelular, 31, 503
Transporte passivo, 14-15, 16f
Transporte pela membrana, 7-9, 7t, 11t
Transporte transcelular, 31
Transporte vesicular, 9-11, 13f
Transporte vetorial, 31, 31f, 32f
Transtiretina, 734
Transverso abdominal, na respiração, 425, 426f
Traqueia
  anatomia da, 418, 419f
  no sistema respiratório, 417, 418f
Trato cuneocerebelar, 106f
Trato espinocerebral, 106f, 112
Trato espinomesencefálico, 118
Trato espinotalâmico, 106f, 117
Trato gastrointestinal
  anatomia do, 491-493, 492f, 493f
  camadas musculares no, 493
  como tubo oco, 492
  criptas no, 493, 493f
  drenagem linfática no, 492
  e sistema nervoso entérico, 493, 496
  especialização celular no, 492-493, 492f,493f
  fase cefálica da resposta à refeição, 501-505, 502f, 504f, 505f, 506f
  fase esofágica da resposta à refeição,506, 507f
  fase oral de resposta à refeição, 501-505, 502f, 504f, 505f, 506f
  fluxo sanguíneo no, 364, 364f
  função de armazenamento no, 491
  hormônios no, 495
  mecanismos regulatórios, 493-497, 494f, 495t, 496f
  mucosa no, 492, 493f
  regulação endócrina no, 493-497, 494f
  regulação neural do, 495-497 496f
  regulação parácrina no, 495, 495t
  secreção, 501-504, 502f, 504f, 505f
  serosa no, 493
  serotonina no, 495
  submucosa no, 493
  vilos no, 493, 493f
Trato mesencefálico, 59f
Trato óptico, 59f, 123
Trato piramidal, 168
Trato reticuloespinal medular, 171
Trato reticuloespinal pontino, 171
Trato rubroespinal, 59f, 171
Trato tectoespinal, 171
Trato trigêmeo-talâmico, 112
Trato urinário distal, 7774
Trato vestibuloespinal lateral, 149
Trato vestibuloespinal medial, 149
Tratos córtico-espinais, 471
Tratos hipotálamo hipofisários, 711
Tratos vestibuloespinhais, 171
TRH. *Ver* Hormônio liberador de tirotropina
Tríade hepática, 550

Triadina, 238, 240f
Triângulo de Einthoven, 312, 311f
Triglicerídeo da dieta, 673
Triglicérideos. *Ver também* Lipídios
absorção de, 530-533
catabolismo dos, nas células adiposas, 678-679
como energia armazenada, 673-676, 674f, 675f, 675t
da dieta, 673
e músculos esqueléticos, 247
hipertrigliceridemia, 677
insulina e armazenamento de 686-688, 687f 688f
sintetizados endogenamente, 677, 676f
Triiodotironina, 659t, 731, 736, 737t
Tripsina, 523, 529, 530f
Tripsinogênio, 530f
Triptofano, 95
Troca de líquido, entre os compartimentos de líquidos extra e intracelulares, 23-24, 23f
Troca sódio/cálcio, 707
Troca transcapilar, 347-348, 348f
Trofoblastos, 794, 795f
Trombas de Falópio, 784, 785f
Tromboageíte obliterante, 386
Tromboxano A_2
e resistência das vias aéreas, 439
e saúde cardíaca, 47
Tronco cerebral
e movimento, 172-180
e respiração, 424, 425f
Tronco simpático, 217, 218f, 219f
Tropomiosina, 235
Tropomodulina, 235
Troponina C, 235
Troponina I, 235
Troponina T, 235
TRPV5, 707
TRPV6, 707
TSH. *Ver* Hormônio estimulante da tireoide
TSI. *Ver* Imunoglobulina estimulante da tireoide
TTR. *Ver* Transtiretina tubal da gravidez
Tuba eustaquiana, 139
Tubas uterinas, 784, 785f
Túbulo distal, 562, 564f
acidose, 648
distribuição do cloreto de sódio para, 617
reabsorção de bicarbonato no, 633
secreção de potássio no, 625
transporte de cloreto de sódio ao longo do, 585t
Túbulo proximal, 562, 564f, 566f
acidose, 647
ânions orgânicos secretados pelo, 586t
reabsorção de potássio pelo, 625
transporte de água ao longo do, 585t
transporte de cloreto de sódio ao longo do, 585f
Túbulo T, 234, 259
Túbulos renais. *Ver* Túbulo distal; túbulo proximal
Túbulos seminíferos, 766f
Tumores cerebrais, 56-57
Tumores da medula suprarrenal, 751
Túnica albugínea, 775f
Turbinado
inferior, 418f
médio, 418f
superior, 417, 418f

U

Ubiquitina ligase, 249, 250f
UDP glucuronil transferase, 555-556
UES. *Ver* Esfíncter superior esofagiano
UGT. *Ver* UDP glucuronil transferase
Unco, 202f
Unidade motora, 157-158, 237, 244t
Unidade multicelular básica, 707
Unidade respiratória, 418
Unidades de campo, 107
Unidades de resistência periférica, 334
Unidades pilosas, 107
Uniportadores, 8, 11t
Urease, 543t
Ureia
e hormônio antidiurético, 601-602
na urina, 582t
rins e, 561
síntese da, 608
unidades de medida para, 18t
Ureter
e impulsos nervosos autonômicos, 222t
na anatomia renal, 562, 563f
Uretra, masculina, 774
Urina
composição da, 582t
concentração, 597-610, 598t, 599f, 600f, 602f, 605f, 606f, 607t
diluição, 597-610, 598t, 599f, 600f, 602f, 605f, 606f, 607t
excreção de cálcio na, 633
excreção de fosfato na, 635-636
gravidade específica da, 18
Urinálise, 587
Urobilinogênio, 542
Urodilatina, e reabsorção de água/cloreto de sódio,592t, 593
Uroguanilina
e reabsorção de água/cloreto de sódio,592t, 594
e secreção de cloreto de sódio, 611
Urolitíase, 562
Útero, 222t, 785f, 786, 786f
Uterotrófico, 787
Utilização de substrato, cardíaco, 328
Utrículo, 146-147, 147f, 150f
Úvula, 418f

V

V^*. *Ver* Ventilação
Vagina, 786, 789
Valina, e doença falêmica, 464
Válvula aórtica, 323f, 324
Válvula mitral, 322, 323f
Válvula pulmonar, 323f, 324
Válvula semilunar, 322, 323f
Válvula tricúspide, 322, 323f
Válvulas atrioventriculares, 322, 323f
estenose das, 325
Válvulas AV. *ver* Válvulas atrioventriculares
Válvulas cardíacas, 322-324, 323f, 324f
Vapor de água, na ventilação, 447
Variante do hormônio de crescimento, 799
Vaso artério-loluminal, 353
Vaso artério-sinusoidal, 353
Vaso colateral, 358
Vaso deferente, 765, 767f, 774
Vaso reto, 565, 608
Vaso tebesiano, 353
Vasoconstrição
hipóxica, 454-455
simpática neural, 386
Vasoconstrictores endógenos, na hemorragia, 411, 412f
Vasodilatadores, 358, 385
Vasopressina
e hemorragia, 411, 412f
e osmolalidade da urina, 597-598, 599f
Vasos coronarianos, anatomia dos, 353, 354f
Vasos extra-alveolares, 452

Vasos porta hipotálamo-hipofisários, 716
Vasos sanguíneos
coronários, 353, 354f
em paralelo, resistência, 334, 334f
em série, resistência, 333-334, 334f
estresse de cisalhamento, nas paredes dos, 335
revisão dos, 289-290, 290f, 291f, 291t
Vasos subendocárdios, 353
VC. *Ver* Receptor para vitamina D
Vc. *Ver* Volume corrente
VCE. *Ver* Volume circulatório efetivo
VEGF. *Ver* Fator de crescimento endotelial vascular
Veia pulmonar
na anatomia cardíaca, 323f, 353
na anatomia do sistema respiratório, 422, 422f
Veia(s)
arqueada, 562, 563f
capacitância da, 342
cardíaca, grande, 354f
cincunflexa, 775f
coronária, 354f
do pescoço, superficial, 343-344
dorsal, do pênis, 775f
especificações da, 290f, 291f
gravidade e, 343
hepática, 549
interlobar, 562, 563f
interlobular, 562, 563f
porta, 364-366, 365f, 547, 548f
pressão na, 290, 291f
pulmonar, 323f, 354f, 421-422, 422f
renal, 562, 563f
resistência na, 342
válvulas da, e atividade muscular, 353, 354f
Veias coronarianas, 354f
Veias superficiais, do pescoço, 343
Veias varicosas, 343
Venoconstrição, e reservatórios sanguíneos, 397
Ventilação. *Ver também* Perfusão; Respiração
alveolar, 446-449, 448f, 449f
controle da, 472-476, 473f, 474f, 476f
de Cheyne-Stokes, 478
definição de, 446
dióxido de carbono como regulador da, 471-472, 472f
distribuição de, 448, 448f
e elevação, 475
e exercício, 477, 477f
espaço morto fisiológico, 450
no alvéolo simples, 457, 457f
vapor de água na,447
Ventilação-minuto, 436
Ventrículo (s)
direito
falência do, 402-403
e impulsos nervosos autonômicos, 222t
esquerdo, 323f
falência aguda do, 400
falência do, 351
Vênula, especificações da, 290f, 291t
VER. *ver* Volume expiratório de reserva
Verapamil, 297
Vergência, dos olhos, 192-193, 197
Vesícula biliar
e impulsos nervosos autonômicos, 222t, 225-226, 225f
hipertrofia da, 283
na anatomia renal, 562
Vesícula biliar, 222t, 526, 527f, 553-555, 555f, 556f
Vesícula germinativa, 777
Vesícula seminal, 774
Vesículas sinápticas
ciclagem das, 86-87, 87f
transporte axônico de, 54-55
Vestíbulo, 139, 140f
Vetor cardíaco resultante, 311f, 312
VGLUTs. *Ver* Transportadores vesiculares de glutamato
Via auditiva central, 144
Via da pentose fosfato, 688
Via do menisco lateral da coluna dorsal, 111, 112f
Via final comum, 158
Via M, 136, 137f
Via secretória regulada, 660
Via trigeminal, 111-112
Via visual, 133-134, 133f, 134f
Vias acopladas à proteína G, 44-46, 43f, 44f
Vias aéreas
baixas, inferiores
anatomia das, 418-421, 419f, 420f, 421f
fluxo de ar nas, 437-438
inervação das, 422-424, 423f, 424f
resistência nas, 438, 439f
compressão dinâmica, 442
fechamento prematuro das, 442
sedimentação nas, 483
superior
anatomia das, 417-418, 418f
fluxo de ar nas, 437-438
inervação das, 422-424, 423f, 424f
resistência nas, 438, 439f
Vias atrioventriculares acessórias, 307
Vias centrais de dor, 117, 118f
Vias de dor, ventrais, 117, 118f
Vias de sinalização, 666
Vias de transdução de sinal ligadas a canal iônico, 42
Vias de transdução de sinal ligadas a receptor catalítico, 46-48, 47f
Vias de transdução do sinal, 666
canal iônico ligado, 42
proteína G ligada, 42-46, 43f, 44f
receptor catalítico ligado, 46-48, 47f
receptor nuclear ligado, 48-49
receptores e, 40-48, 42f, 43f, 44f, 45f, 47f
regulação da expressão gênica pelas, 48-49
Vias de transdução, 38t
Vias dependentes da proteinocinase B, 684
Vias esteroidogênicas, 752f, 758f, 761f, 770f, 782f
Vias extrapiramidais, 168
Vias monaminérgicas, 171
Vias motoras descendentes, 168-172, 170f
Vias P, 136, 137f
Vias vestibulares. 149
Vilos, no GI, 493, 493f
Vimentina, 274
Vincristina, 5
Vírus do Herpes zoster, 55, 110
Vírus sincicial respiratório, 420
Vírus, transporte axonal de, 55
Visão colorida, 129, 136
Visão fotóptica, 123
Visceromotor, 220
Viscosidade, do sangue, 336
Vitamina A, e visão, 128
Vitamina B_{12}, absorção da, 511
Vitamina D
como ligante, 38t, 40
e reabsorção de cálcio, 634t
e regulação de cálcio, 704-705, 704f, 705f, 706f
Vitamina D_2, 704
VLDLs. *Ver* Lipoproteínas de densidade muito baixa
VMA. *Ver* Ácido vanililmandélico

Voltagem da membrana, no repouso, cardíaca, 293-294
Volume
contração, 610
do fluido extracelular, controle do, 610-616, 612t, 613t, 615f
dos pulmões, 432-433, 433f
expansão, 610
sistemas sensores, 611-616, 612t, 613t, 615f
Volume circulatório efetivo, 610-611
Volume corrente, 433, 440-441, 441f
Volume diastólico final, 320
Volume expiratório de reserva, 432
Volume expiratório forçado em 1 segundo, 439, 440f
Volume residual, 440-441, 441f, 448f
definição de, 432
medida do, 433
Volume sanguíneo
constância do, 289
e curva de função vascular, 396, 396f
e ingestão de água, 228
e rendimento cardíaco, 399-400, 399f
na circulação pulmonar, 451
plano geral do, 290
VRG. *Ver* Grupo respiratório ventral
Vulva, 789

W

WAT. *Ver* Tecido adiposo branco

X

Xantoma eruptivo, 677
Xerostomia, 506
XIH. *Ver* Hormônios liberadores de liberação
XRHs. *Ver* Hormônios liberadores hipotalâmicos
XTHs. *Ver* Hormônios trópicos pituitários

Z

Zinco, no sêmen, 774
Zona basal, 786f, 787, 787f
Zona fasciculada, 745, 747f, 749-759, 752f, 753f
Zona funcional, 786f, 787, 787f
Zona glomerulosa, 745, 747f, 752f, 760, 761f
Zona pelúcida, 777f, 778, 793f
Zona reticulada, 745, 747f, 752f, 759
Zonal ocludente, 30, 589
Zumbido, 144